

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-234851

(43) 公開日 平成4年(1992)8月24日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 231/10		6701-4C		
A 6 1 K 31/415	ABU	7475-4C		
C 0 7 D 231/12		6701-4C		
403/10		8829-4C		
405/14		8829-4C		

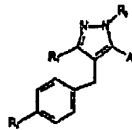
審査請求 未請求 請求項の数16(全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-78251	(71) 出願人	591046102 ラボラトワール ウー ペー エス アー LABORATOIRES UPSA フランス国 47000 アジヨン リュ ド クトゥール カミーユ プリウ 1番地
(22) 出願日	平成3年(1991)3月19日	(72) 発明者	ニコル プリユーマニエ フランス国 75016 パリ アヴェニュー ラファエル 24-26
(31) 優先権主張番号	9 0 0 3 4 8 5	(72) 発明者	エリツク ニコライ フランス国 14000 カーン レジデンス ル アモー ビュエ セー リュ サン ーウエン 52
(32) 優先日	1990年3月19日	(74) 代理人	弁理士 三好 秀和
(33) 優先権主張国	フランス (F R)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アンギオテンシン II 受容体アンタゴニストである新規ピラゾール誘導体およびその製造方法と  
それを含む薬物組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 下記構造式 (I) のピラゾール誘導体およびその付加塩。



構造式 (I)

〔式中、R<sub>1</sub> は低級アルキル基、低級アルケニル基など、R<sub>2</sub> は水素原子、低級アルキル基など、Aは- (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、O R<sup>+</sup>、- (C H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、Lなど、R<sub>3</sub> はニトロ基、アミノ基などを示す〕

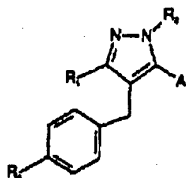
【効果】 上記の化合物は、アンギオテンシン II 受容体に関連するアンタゴニスト特性を有し、心臓血管病、とくに高血圧および心不全の治療に有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記構造式 (I) 【化1】 のピラゾール誘導体、およびその付加塩、特に、薬物として使用可能な付加塩、

【化1】



構造式 (I)

ただし上式において、R<sub>1</sub>は炭素数1乃至6の低級アルキル基、炭素数2乃至6の低級アルケニル基またはC<sub>3</sub>乃至C<sub>7</sub>のシクロアルキル基であり、R<sub>2</sub>は水素原子、炭素数1乃至6の低級アルキル基、炭素数1乃至6の低級ハロゲン化アルキル基、C<sub>3</sub>乃至C<sub>7</sub>のシクロアルキル基、-

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>5</sub>または-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-R<sub>5</sub> (mは0から5の整数、またR<sub>5</sub>は水素原子または炭素数1乃至6の低級アルキル基)であり、Aは以下の式で示される基、すなわち、

- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR' (R' は水素原子、炭素数1乃至6の低級アルキル基またはC<sub>3</sub>乃至C<sub>7</sub>のシクロアルキル基であり、qは1乃至5の整数)、

- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>L (Lはハロゲン原子、好ましくは、塩素または臭素であり、qは上記と同じである)、

-CHO、アセタールまたはジオキサン、

-COOR' (R' は上記と同じである)、

-CONR''R''' (R'' およびR''' はそれ

2

ぞれ別個に水素原子、炭素数1乃至6の低級アルキル基、またはC<sub>3</sub>乃至C<sub>7</sub>のシクロアルキル基であり、あるいは、共に窒素原子を介してピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等のヘテロ環構造を構成する)、

-CN、

- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CN (qは上記と同じである)、

- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-COOR' (R' およびqは上記と同じである)、

10 - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CONR''R''' (R''、R''' およびqは上記と同じである)、

- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR''R''' (R''、R''' およびqは上記と同じである)、あるいは

-OR<sub>3</sub> (R<sub>3</sub>は水素原子、炭素数1乃至6の低級アルキル基、またはC<sub>3</sub>乃至C<sub>7</sub>のシクロアルキル基、-

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN、-

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-R<sub>6</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-R<sub>6</sub>または-CO-R<sub>6</sub>、ただしnは0乃至5の整数、R<sub>6</sub>は水素原子または炭素数1乃至6の低級

アルキル基であり、さらに該R<sub>3</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CO

NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>で

示される基でもよく、この場合、pは0乃至5の整数で

あり、またR<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>はそれぞれ別個に水素原子、炭

素数1乃至6の低級アルキル基またはC<sub>3</sub>乃至C<sub>7</sub>のシク

ロアルキル基であり、あるいは、共に窒素原子を介して

ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリ

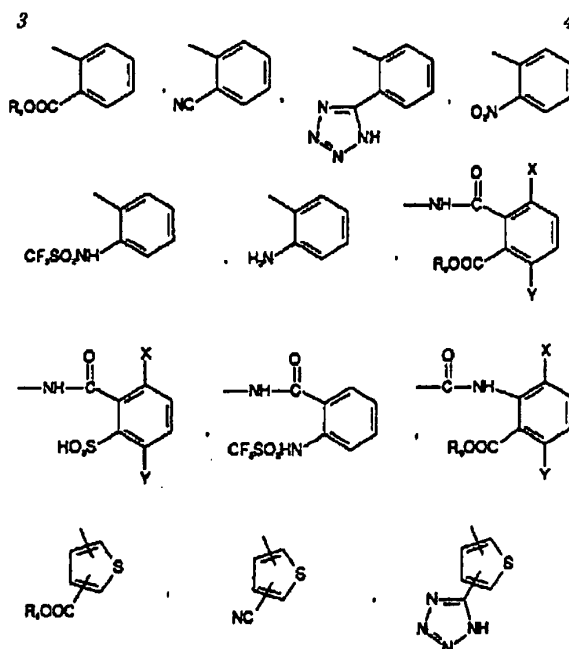
ン、ピペラジン等のヘテロ環構造を構成する、さらにR

4はニトロ基、アミノ基または-COOR<sub>9</sub> (R<sub>9</sub>は水素

原子または炭素数1乃至6の低級アルキル基)、あるい

はR<sub>4</sub>は以下の式【化2】で示される基、すなわち、

【化2】



ただし、これらの基において、R9は上記と同じであり、XおよびYはそれぞれ別個に水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基あるいはトリフルオロメチル基である。

【請求項2】上記構造式(I)において、R1が好ましくはn-プロピル、n-ブチルおよび2-メチルプロピルから選択される炭素数1乃至6の低級アルキル基であり、R2が水素原子、炭素数1乃至6の低級アルキル基、好ましくはメチル基、炭素数1乃至6の低級ハロゲン化アルキル基、好ましくは2, 2, 2-トリフルオロエチル基、または-(CH2)m-COOR5(mおよびR5は請求項1に従う)、好ましくは-(CH2)-COOEtであり、Aが以下の式で示される基、すなわち、

-(CH2)qOR' (R'は水素原子または炭素数1乃至6の低級アルキル基、好ましくはメチル基、qは1乃至5の整数、好ましくは1)、

-(CH2)qL (Lおよびqは請求項1に従い、また該基は好ましくは-CH2Brである)、

-CHO、アセタールまたはジオキサン、

-OR3 (R3は水素原子、-(CH2)n-COOR6ま

たは-(CH2)-(CH2)n-OR6、ただしnは0乃至5の整数、好ましくは0または1、R6は水素原子または炭素数1乃至6の低級アルキル基、好ましくはメチルあるいはエチルであり、さらに該R3は-(CH2)p-CONR7R8で示される基でもよく、この場合、pは0乃至5の整数、好ましくは0または1であり、またR7およびR8はそれぞれ別個に水素原子、炭素数1乃至6の低級アルキル基、好ましくはメチルあるいはエチルであり、あるいは、共に窒素原子を介してヘテロ環構造、

好ましくはモルホリン、ピペラジンおよび1-(2-メ

トキシフェニル)ピペラジンを構成する)、さらにR4が請求項1に従う請求項1に記載の誘導体、およびその付加塩、特に、薬物として使用可能な付加塩。

【請求項3】R1がn-ブチルまたはn-プロピルである請求項1または2に記載の誘導体。

【請求項4】R2がメチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基である請求項1乃至3のいずれかに記載の誘導体。

【請求項5】Aがエトキシカルボニルメチレンオキシ基、ジメチルアミノカルボニル基、メトキシメチレン基または2-ヒドロキシエトキシ基である請求項1乃至4のいずれかに記載の誘導体。

【請求項6】R4が2-カルボキシー-3, 6-ジクロロベンゾイルアミノ基、2-スルホベンゾイルアミノ基または2-(テトラゾール-5-イル)フェニル基である請求項1乃至5のいずれかに記載の誘導体。

【請求項7】下記構造式[化3]および[化4]で示される請求項1に記載の誘導体。

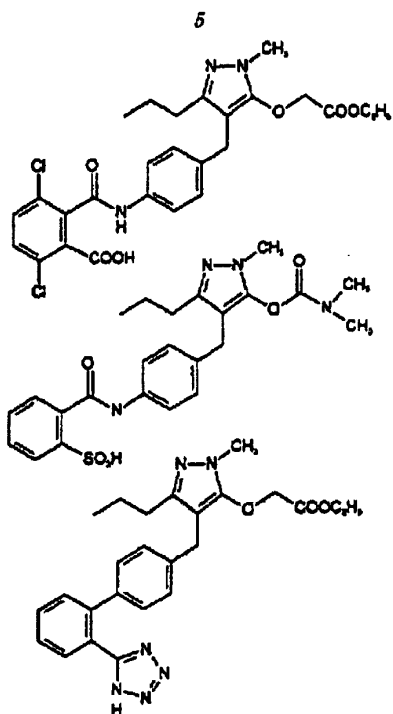
【化3】

(4)

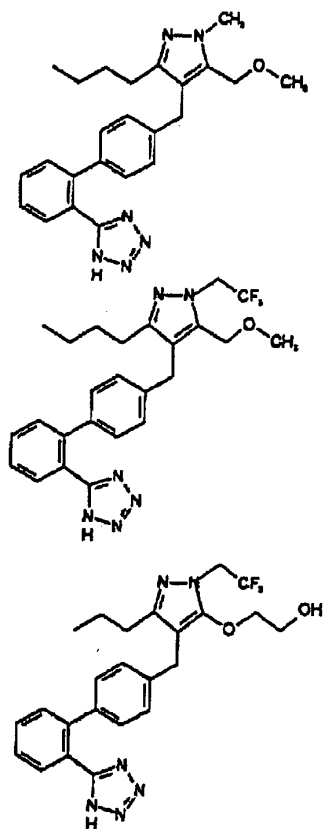
特開平4-234851

6

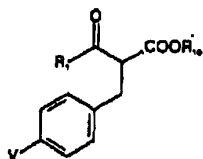
【請求項8】構造式H<sub>2</sub>N-NH-R<sub>2</sub>（R<sub>2</sub>は上記に従う）のヒドラジンと、構造式（V）のケトエステルまたは構造式（V I）【化5】のジケトンとの反応、  
【化5】



【化4】



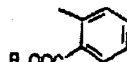
7



構造式(V)

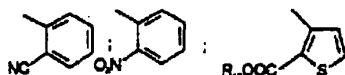
式中、R1、R' およびqは上記に従い、R10は低級アルキル基、好ましくはエチル基またはメチル基であり、またVはNO2、COOR11 (R11は低級アルキル基またはベンジル基)、または【化6】、【化7】または【化8】で示される官能基であり、

【化6】



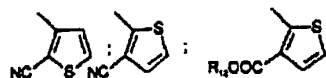
(式中、R12は低級アルキルまたはベンジル基である)

【化7】



(式中、R12は上記と同じである)

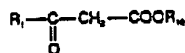
【化8】



(式中、R12は上記と同じである)あるいは、ヒドラジン水和物と上記構造式(VI)のジケトンとの反応をおこない、次いで、DBU (1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカン-7-エン)の存在下構造式Z-R2 (R2は上記と同じであり、Zは臭素、塩素またはヨウ素である)のハロゲン化誘導体によりアルキル化をおこなうことによる上記構造式(I)の誘導体の作成方法。

【請求項9】前記構造式(V)のケトエステルが構造式(I I)【化9】の3-オキソアルカノエートと、構造式(I V)【化10】の化合物とによるベンジル化、

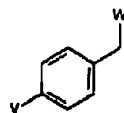
【化9】



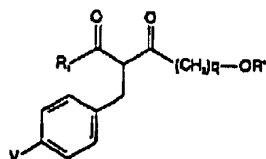
構造式(II)

(式中、R1およびR10は上記に従う)

【化10】



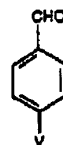
構造式(IV)



構造式(VI)

(式中、Wはハロゲン原子、好ましくは塩素または臭素であり、Vは上記に従う)あるいは、構造式(V I I)【化11】のアルデヒドと上記構造式(I I)の3-オキソアルカノエートとの縮合反応およびそれに続く触媒による水素添加によって得られる請求項8に記載の方法。

【化11】

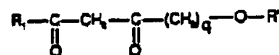


構造式(VII)

(式中、Vは上記と同じである)

【請求項10】上記構造式(V I)のジケトンが構造式(I I I)【化12】の1, 3-ジケトンと構造式(I V)【化13】の化合物とのベンジル化、

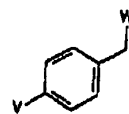
【化12】



構造式(III)

(式中、R1、R' およびqは上記と同じである)

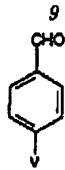
【化13】



構造式(IV)

40 (式中、Wはハロゲン原子、好ましくは塩素または臭素であり、Vは上記と同じである)あるいは、構造式(V I I)【化14】のアルデヒドと上記構造式(I I I)の1, 3-ジケトンとの縮合反応およびそれに続く触媒による水素添加によって得られる請求項8に記載の方法。

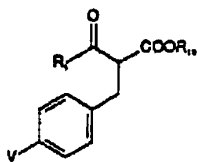
【化14】



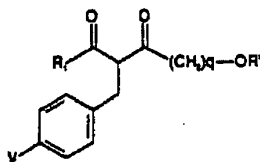
構造式(VII)

(式中、Vは上記と同じである)

【請求項11】構造式が(V)または(VI)【化15】であり、請求項1乃至7のいずれかに記載の構造式(I)の誘導体の作成に用いられ、かつ、請求項8に記載の方法をおこなう際に特に有用である合成中間体。【化15】

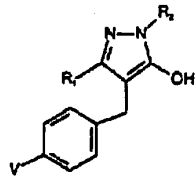


構造式(V)

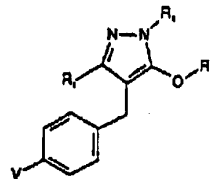


構造式(VI)

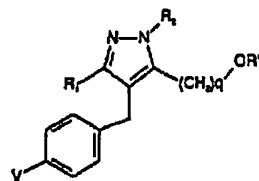
\* 20



構造式(IX)



構造式(XI)



構造式(XII)

(式中、R1、R2、R3、V、qおよびR'は上記と同じである)

【請求項13】薬物として有効な量の請求項1乃至7のいずれかに記載の構造式(I)の化合物の少なくとも1種、または薬物として適用し得る該化合物の付加塩の少なくとも1種と、薬物として適用し得る結合剤、ビヒクルまたはキャリアとから成る薬物組成物。

【請求項14】薬物として有効な量の請求項1乃至7のいずれかに記載の構造式(I)の化合物の少なくとも1種、または薬物として適用し得る該化合物の付加塩の少なくとも1種と、薬物として適用し得る結合剤、ビヒク

10  
(式中、R1、R10、V、qおよびR'は上記と同じである)

【請求項12】構造式が(IX)、(XI)または(XII)【化16】であり、請求項1乃至7のいずれかに記載の構造式(I)の誘導体の作成に用いられ、かつ、請求項8に記載の方法をおこなう際に特に有用である合成中間体。

【化16】

40 ルまたはキャリアとから成り、かつ、アンギオテンシン11受容体に関連するアンタゴニストとしての作用を有する薬物組成物。

【請求項15】薬物として有効な量の請求項1乃至7のいずれかに記載の構造式(I)の化合物の少なくとも1種、または薬物として適用し得る該化合物の付加塩の少なくとも1種を薬物として適用し得る結合剤、ビヒクルまたはキャリアに混合することより成る薬物組成物の作成方法。

【請求項16】前記薬物組成物が1乃至400mgの有効成分を含むゼラチンカプセルまたは錠剤、または0、

0.1乃至50mgの有効成分を含む注射可能薬剤として調整される請求項15に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

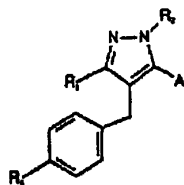
【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規化合物により成る下記構造式(1)のピラゾール誘導体およびその塩に関する。該化合物はアンギオテンシンII受容体に関連するアンタゴニ特性を有する点で極めて有用な薬理作用を有する。したがって、該化合物は心臓血管病、とくに高血圧および心不全の有用と考えらる。また、本発明は該化合物の作成方法および病氣治療への適用方法に関し、さらに該化合物を合成するための新規中間体に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】上記ピラゾール誘導体は下記一般構造式(1)【化17】を有する。

【化17】



構造式(1)

式中、R<sub>1</sub>は炭素数1乃至6の低級アルキル基、炭素数2乃至6の低級アルケニル基、C<sub>3</sub>乃至C<sub>7</sub>のシクロアルキル基またはC<sub>4</sub>〜C<sub>7</sub>のシクロアルケニル基であり、R<sub>2</sub>は水素原子、炭素数1乃至6の低級アルキル基、炭素数1乃至6の低級ハロゲン化アルキル基、C<sub>3</sub>乃至C<sub>7</sub>のシクロアルキル基、 $-(CH_2)_m-COOR_5$ 、 $-CH_2-(CH_2)_m-OR_5$ または $-CH_2-(CH_2)_m-SR_5$  (mは0から5の整数、またR<sub>5</sub>は水素原子または炭素数1乃至6の低級アルキル基)であり、Aは以下の式で示される基、すなわち、

$-(CH_2)_qOR'$  (R'は水素原子、炭素数1乃至6の低級アルキル基またはC<sub>3</sub>乃至C<sub>7</sub>のシクロアルキル基であり、qは1乃至5の整数)、

$-(CH_2)_qL$  (Lはハロゲン原子、好ましくは、塩素または臭素であり、qは上記と同じである)、

$-CHO$ 、アセタールまたはジオキサン、

$-COOR'$  (R'は上記と同じである)、

$-CONR''R'''$  (R''およびR'''はそれぞれ別個に水素原子、炭素数1乃至6の低級アルキル基、またはC<sub>3</sub>乃至C<sub>7</sub>のシクロアルキル基であり、あるいは、共に窒素原子を介してピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等のヘテロ環構造を構成する)、

$-CN$ 、

$-(CH_2)_q-CN$  (qは上記と同じである)、

$-(CH_2)_q-COOR'$  (R'およびqは上記と同じである)、

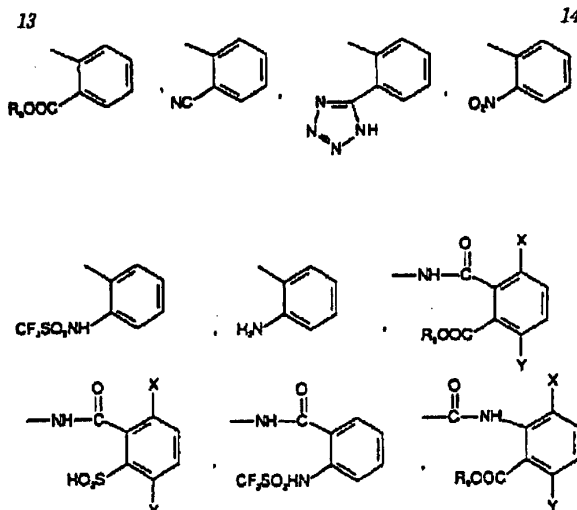
$-(CH_2)_qCONR''R'''$  (R'', R'''およびqは上記と同じである)、

$-(CH_2)_qNR''R'''$  (R'', R'''およびqは上記と同じである)  $-(CH_2)_q-S-R'$  (R'およびqは上記と同じである)、あるいは

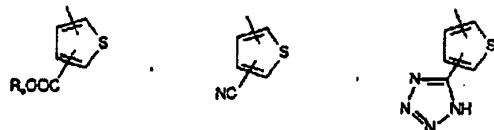
$-OR_3$  (R<sub>3</sub>は水素原子、炭素数1乃至6の低級アルキル基、またはC<sub>3</sub>乃至C<sub>7</sub>のシクロアルキル基、 $-(CH_2)_n-COOR_6$ 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CH_2)_n-O-R_6$ 、 $-(CH_2)_n-S-R_6$ または $-COR_6$ 、ただしnは0乃至5の整数、R<sub>6</sub>は水素原子または炭素数1乃至6の低級アルキル基であり、さらに該R<sub>3</sub>は $-(CH_2)_p-CONR_7R_8$ または

$-(CH_2)_p-CH_2-CH_2NR_7R_8$ で示される基でもよく、この場合、pは0乃至5の整数であり、またR<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>はそれぞれ別個に水素原子、炭素数1乃至6の低級アルキル基またはC<sub>3</sub>乃至C<sub>7</sub>のシクロアルキル基であり、あるいは、共に窒素原子を介してピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等のヘテロ環構造を構成する、さらにR<sub>4</sub>はニトロ基、アミノ基または $-COOR_9$  (R<sub>9</sub>は水素原子または炭素数1乃至6の低級アルキル基)、あるいはR<sub>4</sub>は以下の式【化2】で示される基、すなわち、

【化18】



【化19】



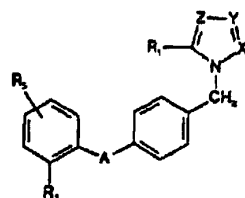
ただし、これらの基において、R<sub>9</sub>は上記と同じであり、XおよびYはそれぞれ別個に水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基あるいはトリフルオロメチル基である。

【0003】なお、上記において、低級アルキル基とは炭素数1乃至6の直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ターシャリブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルまたはイソヘキシル基をである。また、C3乃至C7のシクロアルキル基とは飽和環状基を意味し、好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンまたはシクロヘプタン基である。さらに、低級アルケニル基とは炭素数2乃至6の不飽和結合を有する直鎖または分岐の炭化水素を意味し、例えば、エテン、プロペン、イソプロペン、ブテン、イソブテン、ペンテン、イソペンテン、ヘキセンまたはイソヘキセン基である。また、C4乃至C7のシクロアルケニル基とは不飽和結合を有する環状基を意味し、好ましくはシクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセンまたはシクロヘプテン基である。また、炭素数1乃至6の低級ハロゲン化アルキル基とは1分子内において1乃至6個の水素原子がハロゲン原子により置換されたアルキル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル基または2, 2, 2-トリフルオロエチル基である。また、アルコキシ基とは-O<sub>R</sub>で示され、Rが上記の低級アルキル基であるものをいう。さらに、ヘテロ環とは1乃至3個の酸素、イオウ、窒素等のいわゆるヘテロ原子を含む5乃至7個の原子を骨格原子とする環状構造を

意味し、該ヘテロ環は低級アルキル基、低級ハロゲン化アルキル基または低級アルコキシ基、あるいはこれら置換基を有するか有さないフェニル基によって置換されていても、また置換されていなくてもよい。

【0004】また、上記におけるハロゲンとは塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素である。デュポン社 (Du Pont de Nemours) による欧州特許EP-A-0323841によれば、ピロール、ピラゾールおよびトリアゾールに関する記載があり、これらの化合物は【化20】に示す如く分子内の窒素原子がベンジル基により置換されている。

【化20】



そして、本出願人は、該デュポン社の報告とは異なり、上記構造の化合物が有効な薬理作用を有するのは該ベンジル基が窒素原子、とりわけピラゾール環内の1位（または2位）の位置の窒素に置換されているということよりも、該ピラゾール環の4位の炭素原子に置換していること大きく起因する可能性が高いことを見いだした。そしてさらに、本出願人は置換基Aおよび特に重要と考えられるピラゾール環の3位（または5位）における酸素原子と、上記ベンジル基との連携構造を有する化合物がアンギオテンシンⅠⅠ受容体アンタゴニストとして特に



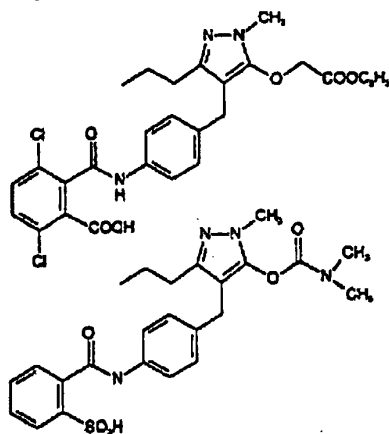
15

有効であることも見いだした。そして、上記構造式に基づく本発明の一実施例の構成においては、R1はn-プロピル基である。また、本発明の他の実施例においては、R1はn-ブチル基である。さらに、他の実施例においては、R2はメチル基である。さらに、他の実施例においては、R2は2, 2, 2-トリフルオロエチル基である。さらに、他の実施例においては、Aはエトキシカルボニルメチレンオキシ基である。さらに、他の実施例においては、Aはジメチルアミノカルボニルオキシ基である。さらに、他の実施例においては、Aはメトキシメチレン基である。さらに、他の実施例においては、Aは2-ヒドロキシエトキシ基である。さらに、他の実施例においては、R4は2-カルボキシー-3, 6-ジクロロベンゾイルアミノ基である。さらに、他の実施例においては、R4は2-スルホベンゾイルアミノ基である。

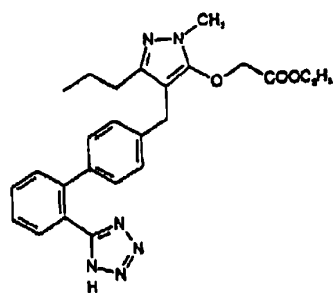
さらに、他の実施例においては、R4は2-(テトラゾール-5-イル)フェニル基である。

【0005】また、本発明において特に好ましい化合物は下記構造式【化21】、【化22】により示されるものである。

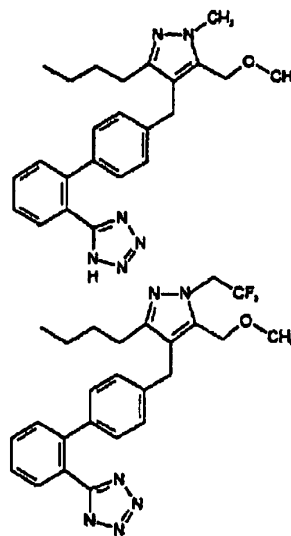
【化21】



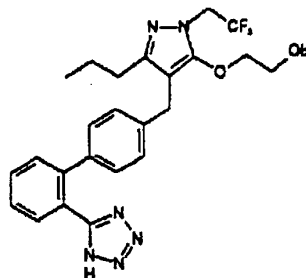
【化22】



16

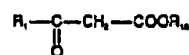


20



30 さらに、本発明によれば、以下に示す手順により上記構造式(I)の化合物を作成することが可能になる。すなわち、まず構造式(II)【化23】で示されるアルキル3-オキソアルカノエートと、構造式(III)【化24】で示される1, 3-ジケトンとを作成する。

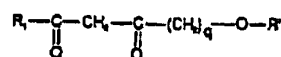
【化23】



構造式(II)

式中、R1は上記のとおりであり、R10は低級アルキル基、好ましくはメチルまたはエチルである。

【化24】



構造式(III)

式中、R1、R'およびqは上記のとおりである。これらの構造式(II)および(III)の化合物はクライゼン反応あるいはメルドラム(Meldrum)酸を用いる方法等の通常の方法によって作成することができ

さらに、この種の化合物に関連する作成方法につい

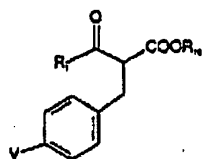
17

ては、以下に示す参考文献にも記載されている。すなわち、該文献例としては、

OIKAWA Y., SUGANO K., YONEMITSU O., J. Org. Chem., 1978, 43(10), 2087-88; WIERENGA W., SUKULNICK H. I.; J. Org. Chem., 1979, 44, 310; HOUGHTON R., LAPHAM D., SYNTHESIS, 1982, 6, 451-2; BRAM G., VILKAS M., Bull. Soc. Chim. France, 1964(5), 945-51; BELYAKINA M. V., ZHDANOVICH E. S., PREOBRAZHENSKII N. A., Tr. Vses. Nauchn. Issled. Vitamin Inst., 1961, 7, 8-16; RENARD M., MAQUINAY A., Bull. Soc. Chim. Belg., 1946, 55, 98-105; BRUCE F. W., COOVER H. W., J. Am. Chem. Soc., 1944, 66, 2092-94, および EBY C. J., HAUSER C. R., J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 723-5 が挙げられる。

【0006】次いで、上記構造式(I I)または(I I I)の化合物の下記構造式(I V)【化25】の化合物によるベンジル化をおこなう。

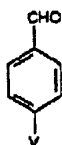
【化25】



構造式(V)

この構造式(V)または(V I)の化合物はまた下記構造式(V I I)【化27】のアルデヒドと、

【化27】

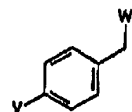


構造式(VII)

上記構造式(I I)または(I I I)の化合物との縮合反応、およびそれに続く触媒による水素添加によっても得られる。なお、該水素添加は、例えば、ラネーニッケル存在下、アルコール等の溶媒中において、加圧下あるいは、構造式内の置換基によっては、常圧下により行われる。さらに、該構造式(V)または(V I)の化合物に関連する作成方法は以下の文献に記載されている。該文献例としては、

DURGESHWARI P., CHAUDHURY N. D., J. Ind. Chem. Soc., 1962, 39, 735-6; HEINZ P., KREGLAWSKI A., J. Prakt. Chem., 1963, 21(3-4), 186-197; ZAUGG H. E., DUNNIGAN D. A., MICHAELS R. J., SWETT L. R., J. Org. Chem., 1961, 26, 644-51; KAGAN H. B., HENG SUEH Y., Bul

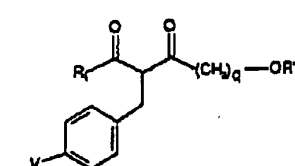
18



構造式(IV)

該反応はアセトン中炭酸ナトリウムあるいはカリウム存在下、アルコール中ナトリウムあるいはカリウムアルコール存在下、あるいはテトラヒドロフラン、ジオキサンまたはジメチルホルムアミド等の溶媒中水素化ナトリウムあるいはリチウム存在下、50乃至100℃の条件で、あるいは、文献(SUNG-BUNYOO, KYU YANG YI, Bull. Korean Chem. Soc., 1989, 10(1), 112)に従う、1当量のリチウムクロライドあるいはプロマイドと2当量のジイソプロピルエチルアミンとの存在下、還流するテトラヒドロフラン中においておこなわれ、それぞれ下記構造式(V)または(V I)【化26】の化合物を得る。

【化26】

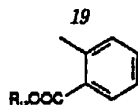


構造式(VI)

1. Soc. Chim. France, 1966(6), 1819-22; RATHKE M. W., DEITCH R., Tetrahedron Lett., 1971(31), 2953-6; BORRIES KUBEL, Liebigs Ann. Chem., 1980, 1392-1401; MARQUET J., MORENO-MANAS M., Chem. Lett., 1981, 2, 173-6; IOFFE T., POPOV E. M., VATSURO K. V., TULIKOVA E. K., KABACHNIK M. I., Tetrahedron, 1962, 18, 923-940; および SHEPHERD T. M., Chem. Ind. (London), 1970, 17, 567が挙げられる。

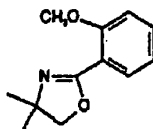
【0007】なお、上記構造式(I V)において、置換基Wはハロゲン原子、好ましくは塩素または臭素である。また、同構造式(I V)において、置換基Vはニトロ基でもよく、この場合の該構造式(I V)の誘導体としては市販のものを使用することができる。また、該置換基VはCOOR11(R11は低級アルキルまたはベンジル基)でもよく、この場合、該構造式(I V)の誘導体は文献(JULIA M., CHASTRETTE F., Bull. Soc. Chim. France, 1962(2), 2247)に基づいて市販のp-メチル安息香酸をN-クロロスクシンイミドあるいはN-プロモスクシンイミドにより四塩化炭素あるいはジプロモエタン中で塩素化あるいは臭素化して得ることができる。また、該置換基Vは【化28】に示す基でもよく、

【化28】

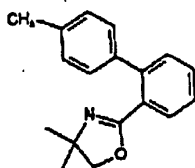


(式中、R12は低級アルキルまたはベンジル基である)  
この場合、上記構造式(I V)の化合物は以下の手順で得られる。すなわち、p-プロモトルエンのマグネシウム化合物と構造式【化29】の化合物とを反応して下記構造式【化30】の化合物を得、

【化29】

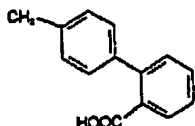


【化30】



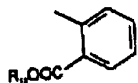
さらに、該構造式【化30】の化合物を加水分解して構造式【化31】の化合物を得る。

【化31】



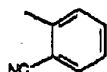
該3段階の反応については、文献 OMEYERS A. I., MIHEL ICH E. D., J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 7383)に詳述されている。さらに、上記構造式【化30】の酸は構造式R12OH (R12は上記と同じ)のアルコールによりエステル化される。その後、該生成物をN-クロロスクシンイミドあるいはN-ブロモスクシンイミドにより四塩化炭素あるいはジプロモエタン中で塩素化あるいは臭素化して、構造式(I V)の化合物を得る。さらに、該化合物においては置換基Vは【化32】に示されるものである。

【化32】



さらに、該置換基Vは【化33】に示されるものでもよく、

【化33】



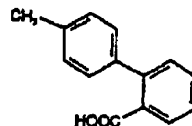
この場合、上記構造式(I V)の化合物は以下の手順で得られる。

【0008】すなわち、上述のようにして得た【化3

20

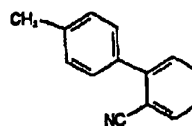
4]で示す化合物を酸クロライド(チオニルクロライドまたはオキシ塩化リンとの反応で得られる)とアンモニアとの反応により第一級アミドに変換し、

【化34】



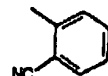
さらに、該アミドを、ジメチルホルムアミド中のオキシ塩化リンによる処理、または無溶媒でのチオニルクロライドによる処理で【化35】で示すニトリル誘導体に変換する。

【化35】



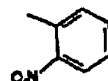
その後、得られたニトリル誘導体を上記エステルの場合と同じ条件で臭素化または塩素化して構造式(I V)の化合物を得る。したがって、この場合の置換基Vは【化36】で示すものである。

【化36】



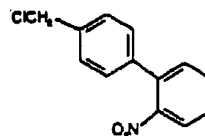
さらに、該置換基Vは【化37】で示すものでもよい。

【化37】



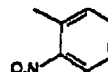
この場合、【化38】で示す化合物を、市販の2-ニトロロビフェニルを

【化38】



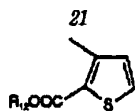
文献(CA: 70(25): 114837d, および CA: 68(2): 3704i)に記載の方法に従ってクロロメチル化することにより作成して、上記構造式(I V)の化合物を得る。したがって、この場合の置換基Vは【化39】に示すものである。

【化39】



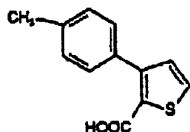
さらに、該置換基Vは【化40】で示すものでもよい。

【化40】



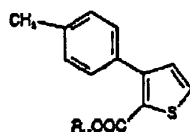
(式中、R12は低級アルキルまたはベンジル基である。) この場合、対応する構造式(I V)の化合物は以下の手順で得られる。まず、【化41】で示す化合物を出発原料に用いる。

【化41】



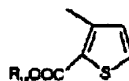
該化合物の作成方法は文献(FISSELMANN H., HABITCH H., Ger. Offen.1,092,929 (1960); CA: 57: 5894g)に詳述されている。

【0009】そして、【化42】に示す化合物は【化42】



上記【化41】の化合物を構造式R12OH (R12は上記と同じ)のアルコールにより通常の方法に従ってエステル化することによって得られる。さらに、上記最終化合物をN-クロロスクシンイミドあるいはN-ブロモスクシンイミドにより四塩化炭素あるいはジプロモエタン中でハロゲン化して構造式(I V)の化合物を得る。したがって、この場合の置換基Vは【化43】で示すものである。

【化43】



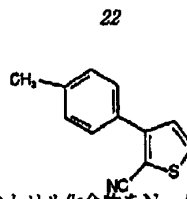
(式中、R12は上記と同じである。) さらに、該置換基Vは【化44】で示されるものでもよい。

【化44】



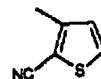
この場合、対応する構造式(I V)の化合物は以下の手順で作成される。まず、出発原料として3-(p-メチルフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸を用いる。該化合物のアミドはチオニクロライド、次いで、アンモニウムにより処理することによって得られる。次いで、該アミド化合物をチオニクロライドまたはオキシ塩化リンによって無溶媒またはジメチルホルムアミド中において脱水して【化45】で示す化合物を得る。

【化45】



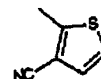
その後、このニトリル化合物をN-クロロスクシンイミドあるいはN-ブロモスクシンイミドにより四塩化炭素あるいはジプロモエタン中でハロゲン化して構造式(I V)の化合物を得る。したがって、この場合の置換基Vは【化46】で示すものである。

【化46】



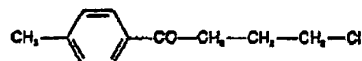
さらに、該置換基Vは【化47】で示すものでもよい。

【化47】



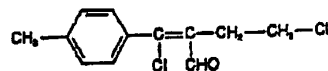
20 この場合、対応する構造式(I V)の化合物は以下の手順により合成される。まず、出発原料として【化48】で示す4-クロロプロチロフェノンを用いる。

【化48】



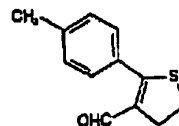
【0010】該化合物の作成方法については文献(1959年5月15日の特許BE577、977号およびCA: 54、4629C)に詳述されている。そして、該化合物をオキシ塩化リンおよびジメチルホルムアミドにより、文献(VOLODINA M.A., TETENT'EV A.P., KUDRYASHOVA V.A., KABOSHINA L.N., Khim. Geterosikl. Soedin., 1967, 5-8)の方法にしたがって処理することにより【化49】の化合物を得る。

【化49】



次いで、上記生成物を塩化ナトリウムにより、還流するテトラヒドロフラン中で反応させて【化50】の誘導体を得る。

【化50】

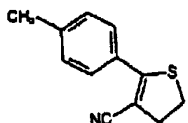


その後、該誘導体を2段階の反応により、該アルデヒドおよびヒドロキシルアミンから生成されるオキシム体の脱水反応をおこなって、対応するニトリル誘導体に変換する。この脱水反応は、例えば無水酢酸を用いて行うことができ、得られるニトリル誘導体は【化51】の構造

23

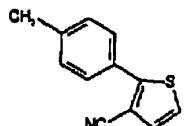
を有する。

【化51】



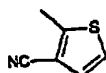
その後、該ニトリル誘導体を四塩化炭素中において臭素により処理して芳香族化し、さらに、テトラヒドロフラン中でターシャリブチル化カリウムにより処理して【化52】の化合物を得る。

【化52】



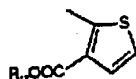
次いで、該化合物をN-クロロスクシンイミドあるいはN-ブロモスクシンイミドにより四塩化炭素あるいはジプロモエタン中で塩素化あるいは臭素化して構造式(I V)の化合物を得る。したがって、この場合の置換基Vは【化53】で示すものである。

【化53】



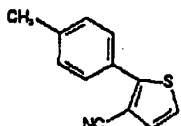
さらに、該置換基Vは【化54】で示されるものでもよい。

【化54】



(式中、R12は上記と同じである。)この場合、対応する構造式(I V)の化合物は【化55】の構造式の化合物から作成される。

【化55】

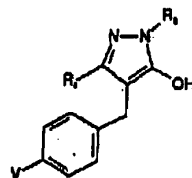


【0011】すなわち、通常の方法にしたがって、該化合物のニトリル基を加水分解し、さらに、得られる酸をエステル化するか、あるいは、通常知られる方法により該ニトリル基を直接エステル基に変換する。次いで、得られた生成物をN-クロロスクシンイミドあるいはN-ブロモスクシンイミドにより四塩化炭素あるいはジプロモエタン中で塩素化あるいは臭素化する。この場合、対応する化合物の構造式(V)および(V I)においては、R1、R10、R'およびqは上記と同じであり、またVは構造式(I V)に従う。また、該構造式(V)および(V I)の誘導体は、Vが2-アルコキシカルボニル、2-シアノフェニル、2-ニトロフェニル、アルコ

24

キシカルボニルチオフェンまたはシアノチオフェンの場合にそれぞれ対応して定まり、そのそれぞれが新規の合成中間体として本発明の特許請求の範囲に該当する。また、前記構造式(V I I)の化合物については、やはりVは構造式(I V)に従うが、関連する縮合反応は該Vが水素添加の影響されない官能基である場合にのみ有効である。すなわち、いくつかの場合において、これらアルデヒド体が通常知られる方法によって該構造式(I V)の誘導体から作成される。その方法は、例えば、ソメレット(Sommelet)反応(Bull. Soc. Chim. France, 1918, [4] 23, 95 参照)またはニトロプロパン反応(Organic Synthesis Collec., vol. IV, 932 参照)などが挙げられる。また、構造式(V I I I): H2N-NH-R2 (R2は上記と同じ)のヒドラジンは上記構造式(V)の化合物と還流アルコール中において反応し、【化56】の構造式(I X)で示す化合物が得られる。

【化56】

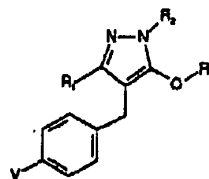


構造式(I X)

(式中、R1、R2およびVは上記の通りである。)該構造式(I X)の化合物は新規の合成中間体であり、それ自体を特許請求の範囲とする。

【0012】次いで、該構造式(I X)の化合物のアルキル化を構造式(X): Z-R3 (Zは塩素、臭素またはヨウ素であり、またR3は上記と同じである)の誘導体を用いて、アセトン、ブタン-2-オンあるいはジメチルホルムアミド等の溶媒中において炭酸ナトリウムあるいは炭酸カリウムの等の塩基の存在下、あるいは、アルコール中においてナトリウムあるいはカリウムアルコールの存在下、さらにまた、テトラヒドロフラン中において水素かナトリウムあるいは水素カリチウムの存在下でおこなって、構造式(X I)【化57】の化合物を得る。

【化57】

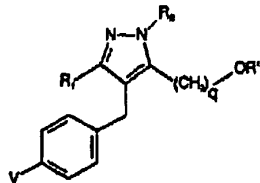


構造式(X I)

(式中、R1、R2、R3およびVは上記と同じであ

25

る。) 上記の反応と同様に、構造式 (VII I) のヒドラジンまたは構造式 (VI) の化合物と、例えば、還流アルコール中において反応して下記構造式 (XII I) およ\*

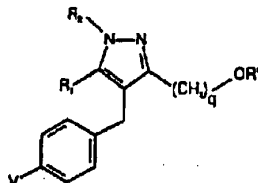


構造式 (XII I)

(式中、R1、R2、R'、q および V は上記と同じである。) 上記混合物をシリカゲルクロマトグラフ処理することにより、一方の構造式 (XII I) の化合物を単離することができる。また、この単離方法としては再結晶あるいは他の通常知られる方法を用いることが可能であ\*

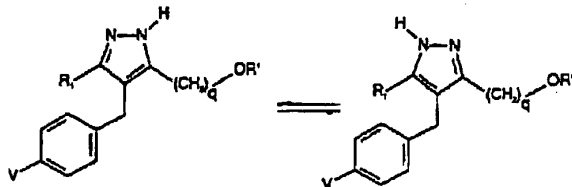
26

\*び (XII I') の化合物の混合体が生ずる。  
[化 58]



構造式 (XII I')

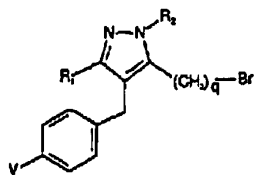
※る。また、該構造式 (XII I) の化合物の作成方法としては次のものがある。構造式 (VI) の化合物をヒドラジンの水和物と同条件で処理して構造式 (XII I I) [化 59] の化合物をまず作成する。  
[化 59]



構造式 (XII I I)

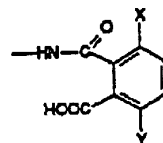
(式中、R1、R2、q および V は上記と同じである) 次いで、該構造式 (XII I I) の化合物を DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン) の存在下、例えば、アセトンまたはアセトニトリル中で構造式 (XIV) : Z-R2 (Z は塩素、臭素またはヨウ素、また R2 は上記と同じ) の化合物と反応して 30 構造式 (XII I) および (XII I') の化合物の混合体を得る。さらに、該構造式 (XII I) の化合物は上記と同様の方法で単離することができる。

【0014】この2番目の方法は特に上記 R2 が低級アルキル基である場合に有利である。それは、該反応方法により構造式 (XII I) の化合物が構造式 (XII I') の化合物に比して多く得られることが可能だからである。また、構造式 (XII I) における R' が水素原子である化合物は以下に示す2段階の反応により得られる。すなわち、まず構造式 (XII I) において R' が低級アルキル基の化合物を三臭化ホウ素により処理して構造式 (XV) [化 60] の臭素化した誘導体を得る。  
[化 60]



構造式 (XV)

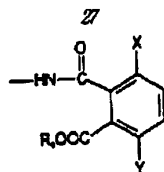
(式中、R1、R2、q および V は上記と同じである。) 次いで、該構造式 (XV) の臭素化した誘導体を炭酸カリウムあるいはナトリウムとともに還流するジオキサンと水の混合液中で処理して R' が水素原子である構造式 (XII I) の化合物を得る。また、上記置換基 V がニトロ基である構造式 (XI) または (XII) の誘導体は触媒による水素添加、例えばラネーニッケル存在下、アルコール溶媒中、大気圧あるいは加圧下でをおこなうことができ、その場合、R4 がアミノ基で A が -(CH2)q-OR' または OR3 (R'、R3 および q は上記と同じ) である構造式 (I) の化合物を対応して得ることができる。また、該誘導体を適当に置換した無水フタル酸と反応することにより R4 が [化 61] で示す基である構造式 (I) の化合物を得ることができる。  
[化 61]



(式中、X および Y は上記と同じであり、A は -(CH2)q-OR' または OR3 であり、さらに q、R' および R3 は上記と同じである。) また、該化合物をさらにエステル化すれば [化 62] に示す化合物を得ることができる。

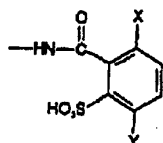
50 [化 62]

(15)



同様に、適当に置換したオルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を上記アミノ化合物と反応することにより【化63】で示されるR4を有する構造式(I)の化合物が得られる。

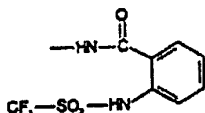
【化63】



(式中、Aは $-(CH_2)_q-OR'$ または $OR_3$ であり、さらにq、R'、R3、XおよびYは上記と同じである。)

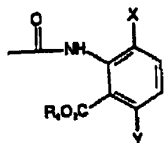
【0014】同様に、N-(トリフルオロメチルスルホニル)アンスラニル酸クロライド(該化合物の作成方法については、文献：CA 96 (13), 103651Z; および CA 97 (7), 55500w に見られる)を上記アミノ化合物と反応することにより【化64】で示されるR4を有する構造式(I)の化合物が得られる。

【化64】



(式中、Aは $-(CH_2)_q-OR'$ または $OR_3$ であり、さらにq、R'およびR3は上記定義に従う。)また、上記置換基Vが $-COOR_2$ である構造式(XI)または(XII)の化合物は酸性媒体または塩基性媒体中において加水分解することができ、またR11がベンジル基の場合他のエステル基に影響なく水素添加をおこなうことができ、対応するR4が $-COOH$ でAが $-(CH_2)_q-OR'$ または $OR_3$ (q、R'およびR3は上記と同じ)である構造式(I)の化合物を得ることができる。該化合物はチオニルクロライド等により処理して酸クロライドに変換するか、またはエチルクロホルメート等により処理して混合酸無水物に変換された後、構造式【化66】のアンスラニル酸と反応して【化65】で示されるR4を有する構造式(I)の化合物となる。

【化65】

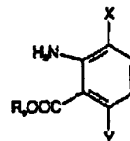


(式中、Aは $-(CH_2)_q-OR'$ または $OR_3$ であ

28

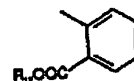
り、さらにq、R'およびR3は上記と同じである。)

【化66】



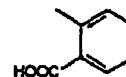
(式中、X、Y、およびR9は上記と同じである。)同様に、上記置換基Vが【化67】で示される基

10 【化67】



(ただし、この場合R12はベンジル基)を有する構造式(XI)または(XII)の化合物を加水分解、あるいはパラジウム-チャコール等の触媒の存在下水素添加処理することによりR4が【化68】で示される基である構造式(I)の化合物が得られる。

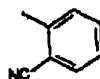
【化68】



(式中、Aは $-(CH_2)_q-OR'$ または $OR_3$ であり、さらにq、R'およびR3は上記と同じである。)

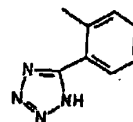
【0015】また、【化69】で示される置換基Vを有する構造式(XI)または(XII)

【化69】



の化合物を1当量の窒化ナトリウムとジメチルホルムアミド等の溶媒中で塩化アンモニウム等のアンモニウム塩の存在下反応させるか、またはトリアルキルチンナイトライド(窒化三アルキルスズ)と還流トルエン中において反応し、次いでテトラヒドロフラン中で塩酸ガスと反応させることによりR4が【化70】である構造式(I)の化合物を得ることができる。

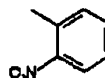
【化70】



(式中、Aは $-(CH_2)_q-OR'$ または $OR_3$ であり、さらにq、R'およびR3は上記と同じである。)

また、【化71】で示される置換基Vを有する構造式(XI)または(XII)

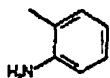
【化71】



29

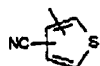
の化合物は触媒による水素添加、例えばラネーニッケル存在下、アルコール溶媒中、大気圧あるいは加圧下でおこなうことができ、その場合、R4が【化72】で示される基である構造式(I)の化合物が得られる。

【化72】



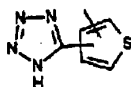
(式中、Aは $-(CH_2)_q-OR'$ または $OR_3$ であり、さらにq、R'およびR3は上記と同じである。) 10  
次いで、該生成物をトリフルオロメタンスルホニルクロライドとクロロホルムまたはトルエン等の溶媒中においてトリエチルアミンまたはピリジン等の塩基性物質の存在下反応させることにより、R4が【化73】である構造式(I)の化合物が得られる。(式中、Aは $-(CH_2)_q-OR'$ または $OR_3$ であり、さらにq、R'およびR3は上記定義に従う。) また、【化74】で示される置換基Vを有する構造式(XI)または(XII)

【化74】



の化合物をトリアルキルチンナイトライドと還流トルエン中において反応し、次いでテトラヒドロフラン中で塩酸ガスと反応させることによりR4が【化75】である構造式(I)の化合物を得ることができる。

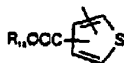
【化75】



(式中、Aは $-(CH_2)_q-OR'$ または $OR_3$ であり、さらにq、R'およびR3は上記定義に従う。) 30

【0016】さらに、上記置換基Vが【化76】で示される基

【化76】



(ただし、この場合R12はベンジル基)を有する構造式(XI)または(XII)の化合物を加水分解、あるいはパラジウム-チャコール等の触媒の存在下水素添加処理することによりR4が【化77】である構造式(I)の化合物が得られる。

【化77】



(式中、Aは $-(CH_2)_q-OR'$ または $OR_3$ であり、さらにq、R'およびR3は上記と同じである。) また、置換基Aが $CH_2OH$ である構造式(I)の化合物は二酸化マンガン等の種やかな酸化剤によりクロロホルム等の溶媒中で酸化されて、該Aが $CHO$ 基である構 50

30

造式(I)の化合物となる。さらに、該生成物は通常知られる方法により、アルコールまたはジオールとともにパラトルエンスルホン酸の存在下加熱することにより対応するアセタールまたはジオキソランとすることができる。(関連文献例: Synthesis, 1981, 501) また、該アルデヒド化合物あるいは直接上記アルコール化合物をはいしい酸化剤、例えば過マンガン酸カリウム等により処理することによってAが $CO_2H$ 基である構造式(I)の化合物を得ることもできる。さらに、このAが $CO_2H$ である構造式(I)の化合物を通常の方法でエステル化することによりAが $CO_2R'$ (R'は低級アルキル基)である構造式(I)の化合物が得られる。また、Aが $CO_2H$ である構造式(I)の化合物は、とくに他の置換基を保護した後に必要がある場合、いくつかの反応段階をへて、対応する酸クロライド、さらにその後、アンモニアあるいは構造式 $HNR''R'''$ (R''およびR'''は上記定義に従う)のアミンと反応してAが $CONR''R'''$ である構造式(I)の化合物となる。特に、該Aが $CONH_2$ である構造式(I)の化合物はチオニルクロライドあるいはオキシ塩化リン等の処理によりAが $CN$ である構造式(I)の化合物となる。

【0017】また、Aが $(CH_2)_qOR'$ (R'は低級アルキルでqは1乃至5の整数)である構造式(I)の化合物は、特に他の置換基の保護あるいは保護除去の段階を経た後に必要であれば、クロロホルム中において三臭化ホウ素により処理されて、Aが $(CH_2)_qBr$ である構造式(I)の化合物となる。さらに該Aが $(CH_2)_qBr$ である構造式(I)の化合物はシアン化ナトリウムあるいはシアン化カリウムによりアルコール、アルコール-水混合液、ジメチルスルホキシドまたはアセトニトリル等の溶媒中で処理されてAが $(CH_2)_qCN$ である構造式(I)の化合物となる。また、構造式 $HNR''R'''$ (R''およびR'''は上記と同じ)のアミンで処理されると、Aが $(CH_2)_qNR''R'''$ である構造式(I)の化合物が得られる。さらに、構造式 $HS-R'$ (R'は上記と同じ)のチオールで処理されるとAが $(CH_2)_qS-R'$ である構造式(I)の誘導体が得られる。さらに、Aが $(CH_2)_qCN$ である構造式(I)の化合物は通常の方法によって加水分解処理されてAが $(CH_2)_qCO_2H$ である構造式(I)の化合物に変換される。さらに、該酸化合物は通常の方法によりエステル化あるいはアミド化されて、Aが $(CH_2)_qCO_2R'$ (R'は低級アルキル、qは1乃至5の整数)あるいは $(CH_2)_qCONR''R'''$ である構造式(I)の化合物となる。

【0018】また、Aが $(CH_2)_qL$ (Lはハロゲン原子であり、qは1乃至5の整数)である構造式(I)の化合物は、Aが $(CH_2)_qOH$ である構造式(I)の誘



31

導体をチオニルクロライド、オキシ塩化リンまたは三臭化リン等のハロゲン化剤によって処理することにより得られる。

【0019】また、該R4が上記の反応に適応できない置換基である場合は、上記構造式(XII)の誘導体が変わりに用いられ、この際、置換基Vは上記の方法に基づいてR4に変換される。また、上記構造式(I)の化合物のいくつかについて、とくに薬物として適用できる、付加塩を得ることが可能である。とりわけ、上記R2、R4またはAが酸基を含む場合、そのナトリウム、カリウム、カルシウム、ジシクロヘキシルアミン等のアミンあるいはリジン等のアミノ酸との塩がその例として挙げられる。また、該AまたはR4がアミン基を含む場合、その塩酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、硫酸塩、乳酸塩またはクエン酸塩等の酸塩あるいは有機酸塩も該付加塩に含まれる。該本発明による新規化合物はアンギオテンシンII受容体アンタゴニストとして、優れた薬理作用を示し、心臓血管にかかわる疾患、特に、高血圧および心不全の治療に適用できる。したがって、本発明は上記構造式(I)の化合物少なくとも1種あるいは薬物として適用可能な該化合物の付加塩の少なくとも1種の薬理作用的に有効な量から成る薬剤を含む薬物組成物にも関する。該組成物は経口、直腸、非経口、経皮あるいは経眼投与が可能である。さらに、該組成物は人体用薬剤として固形または液状のいずれの状態、例えば、錠剤、ゼラチンカプセル、顆粒状、座薬、注射用、経皮投与用および目薬として適用でき、その場合、それらの薬剤形態は通常の方法により作成できる。また、該組成物、すなわち、上記構造式(I)の化合物少なくとも1種あるいは薬物として適用可能な該化合物の付加塩の少なくとも1種の薬理作用的に有効な量から成る薬剤は通常これらの薬物組成物に用いるタルク、アラビアゴム、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、ポリビドン、セルロース誘導体、ココアバター、半合成グリセリド、水性または非水性ビヒクル、動物性脂肪あるいは植物繊維、グリコール、種々の湿潤剤、分散材または乳化剤、シリカゲル、重合体または共重合体、防腐剤、芳香剤および発色剤等の結合剤と混合することができる。また、本発明はアンギオテンシンII受容体のアンタゴニストとして作用する薬物組成物に関し、該組成物は心臓血管にかかわる疾患、特に、高血圧および心不全の治療に有効であり、さらに、上記構造式(I)の化合物少なくとも1種あるいは薬物として適用可能な該化合物の付加塩の少なくとも1種の薬理作用的に有効な量から成る。また、該組成物は薬物に適用可能な結合剤、ビヒクルまたはキャリアと混合することができる。

【0020】また、その使用量は投与形態および病状によりことなる。例えば、体重60乃至70kgの成人の場合、1日1回あるいはそれ以上の経口投与で1乃至4

32

00mg、また、1日1回あるいはそれ以上の非経口投与で0.01乃至50mgである。さらに、本発明は上記構造式(I)の化合物少なくとも1種あるいは薬物として適用可能な該化合物の付加塩の少なくとも1種の薬理作用的に有効な量を薬物に適用可能な結合剤、ビヒクルまたはキャリアと混合することより成る薬物組成物の作成方法に関する。該薬物組成物の特徴的な例としては、有効成分を1乃至400mg含むゼラチンカプセルあるいは錠剤、また、該有効成分を0.01乃至50mg含む注射可能薬剤が挙げられる。さらに、本発明は上記構造式(I)の化合物少なくとも1種あるいは薬物として適用可能な該化合物の付加塩の少なくとも1種の有効量を哺乳動物に投与することより成る哺乳動物の治療法に関する。該動物治療において1日当たりの可能な投与量は体重1kgにつき1乃至100mgである。さらに、本発明の特徴および利点は以下に示す実施例により、より明らかとなるが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0021】

【実施例】実施例1

エチル3-オキソヘプタノエート

構造式(II): R1=n-ブチル、R10=エチル

70gのメルドラム酸(Meldrum's acid)を200mlのメチレンクロライドに78.5mlのピリジン存在下溶解した後、該混合液を0℃に冷却し、この温度で64.5gのパレロイルクロライドを滴下する。滴下が完了した時点で、該混合液を室温で攪拌しながら2時間放置する。その後、該溶液を塩酸の希釈液で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥する。さらに減圧でエバポレーションをおこない、110gのオイル状物質を得る。この物質はそのまま次の反応段階に用いる。すなわち、該オイル状物質を400mlの無水エタノールに溶かし、この混液を2時間還流して、一晚室温で放置する。その後、エタノールを減圧エバポレーションにより除去し、残ったオイル状物質を減圧蒸留して、沸点20mmHg、115-120℃の液状のエチル3-オキソヘプタノエート63.3gを得る。

【0022】実施例2

エチル3-オキソヘキサノエート

構造式(II): R1=n-プロピル、R10=エチル

上記実施例1と同手順で作成する。

液状物質(沸点: 20mmHg、95-100℃)

【0024】実施例3

エチル2-(4-ニトロベンジル)-3-オキソヘプタノエート

構造式(V): R1=n-ブチル、R10=エチル、V=NO2

57.3gのエチル3-オキソヘプタノエートを300mlのエタノールに溶解する。次いで、50mlのエタノールに7.7gのナトリウムを加えて作成したナトリ

33

ウムエチラートの溶液を上記溶液に加え、該混合液を室温で20分攪拌する。その後、72gの4-ニトロベンジルプロマイドを滴下により加え、室温でさらに2時間攪拌し、次いで、2時間還流する。その後、エタノールをエバポレーションにより除去し、残渣に水を加え、さらにクロロホルムにより抽出する。この有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、減圧で濃縮する。次いで、得られたオイル状物質にエーテルおよびペンタンを加え、析出した結晶をろ別し、ジベンジル誘導体(融点: 135℃)を除去する。その後、母液を120℃で減圧濃縮し、出発原料である無置換ケトエステルを除去して、69.2gのオイル状のエチル2-(4-ニトロベンジル)-3-オキソヘプタノエートを得る。また、該生成物はそのまま次の反応段階に用いる。

## 【0025】実施例4

エチル2-(4-ニトロベンジル)-3-オキソヘキサノエート

構造式(V): R1=n-プロピル, R10=エチル, V=NO<sub>2</sub>

上記実施例3と同手順で作成する。この場合、出発原料は実施例2において作成したエチル3-オキソヘキサノエートを用いる。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

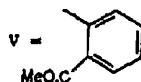
## 【0026】実施例5

エチル2-(2'-メトキシカルボニルピフェニル-4-イル)-メチル-3-オキソヘプタノエート

構造式(V): R1=n-ブチル, R10=エチル, V=

【化78】

【化78】



上記実施例3と同手順で作成する。この場合、出発原料は実施例1において作成したエチル3-オキソヘプタノエートとメチル(4'-プロモメチルピフェニル-2-イル)カルボキシレートを用いる。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

メチル(4'-プロモメチルピフェニル-2-イル)カルボキシレートの作成方法

(A) メチル(4'-メチルピフェニル-2-イル)カルボキシレート

15mlのアセチルクロライドを0℃に冷した300mlのメタノールに加える。該混合液をこの温度で10分攪拌した後、15gの(4'-メチルピフェニル-2-イル)カルボン酸(文献: MEYERS A.I., MIEHELICH E. D., J. Am. Chem. Soc., 1975, 97(25), 7383 に基づいて(4-メチルフェニル)マグネシウムプロマイドと2-(2-メトキシフェニル)4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジンとの反応により作成)を加える。次いで、該混合液を4時間還流し、溶媒をエバポレーション

34

により除去して、16gのメチル(4'-メチルピフェニル-2-イル)カルボキシレートをオイル状物質として得る。また、該生成物はそのまま次の反応段階に使用する。

(B) メチル(4'-プロモメチルピフェニル-2-イル)カルボキシレート

方法(A)により作成した16gのメチル(4'-メチルピフェニル-2-イル)カルボキシレートを120mlの四塩化炭素に12.6gのN-プロモスクシンイミドおよび0.5gのベンゾイルパーオキシドの存在下溶解する。次いで、該混合液を6時間還流し、析出した結晶をろ別する。さらに、残液を炭酸水素ナトリウム溶液により洗浄し、次いでエバポレーション処理をおこなう。その後、残渣にエーテルを加えて溶かし、その溶液をチャコールでろ過する。さらに、ろ液をエバポレーションして14.5gのメチル(4'-プロモメチルピフェニル-2-イル)カルボキシレートをオイル状物質として得る。また、該生成物はそのまま次の反応段階に使用する。

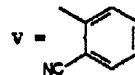
## 【0027】実施例6

エチル2-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-3-オキソヘプタノエート

構造式(V): R1=n-ブチル, R10=エチル, V=

【化79】

【化79】



実施例1で作成した30gのエチル3-オキソヘプタノエートを300mlのテトラヒドロフランに溶かす。次いで、31.6gの4'-プロモエチル-2-シアノピフェニルを40mlのN,N-ジイソプロピルアミンおよび10gの臭化リチウムとともに加える。次いで、該混合液を15時間還流した後、減圧で濃縮する。その後、氷水および塩酸希釈液を加えた後、酢酸エチルにより抽出をおこなう。この有機層を水で洗い、乾燥した後、エバポレーション処理する。さらに、その残渣を減圧下130℃で加熱して残存するエチル3-オキソヘプタノエートを除去する。その結果、41gのエチル2-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-3-オキソヘプタノエートをオイル状物質として得る。また、該生成物はそのまま次の反応段階に使用する。

4'-プロモメチル-2-シアノピフェニルの作成

(A) 4'-メチル-2-シアノピフェニル

実施例5の(A)により作成した18.5gの(4'-メチルピフェニル-2-イル)カルボン酸を60mlのチオニルクロライド中で2時間還流する。次いで、減圧処理によってチオニルクロライドを除去し、残渣を水酸化アンモニウムの28%溶液に注ぐ。その後、該混合液を30分攪拌し、析出する結晶をろ別し、さらにエーテ

35

ル洗浄および乾燥をおこなって、14.5gの(4'-メチルピフェニル-2-イル)カルボキシアミドの結晶(融点:128℃)を得る。次いで、該結晶に50mlのチオニルクロライドを加え、3時間還流する。その後、反応液を減圧で濃縮し、9gの4'-メチル-2-シアノピフェニルの結晶(融点:45-46℃)を得る。

(B) 4'-プロモメチル-2-シアノピフェニル  
上記方法(A)により作成した7.9gの4'-メチル-2-シアノピフェニルを100mlの四塩化炭素に7.3gのN-プロモスクシンイミドおよび0.3gのベンゾイルパーオキシドの存在下溶解する。次いで、該混合液を6時間還流し、析出する結晶をろ別し、残渣を減圧で濃縮する。その後、エーテルにより残渣を再結晶して6.6gの4'-プロモメチル-2-シアノピフェニルの結晶(融点:115-118℃)を得る。

## 【0029】実施例7

1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-ニトロベンジル)-5-ヒドロキシピラゾール  
構造式(IX): R1=n-ブチル, R2=メチル, V=NO<sub>2</sub>

上記実施例3において作成した20gのエチル2-(4-ニトロベンジル)-3-オキソヘプタノエートを150mlのエタノールに溶かし、4mlのメチルヒドラジンを加える。次いで、該混合液を6時間還流する。その後、エタノールをエバポレーションにより除去し、残渣に水を加え酢酸エチルにより抽出をおこなう。この有機層を水酸化ナトリウムの希釈溶液で数回洗浄し、さらに、この混合液を二酸化イオウにより酸化し、クロロホルムにより抽出をおこなう。次いで、該クロロホルムの層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、減圧でエバポレーションする。その後、エーテルにより結晶を析出させる。さらに、結晶をろ別し、酢酸エチルにより再結晶をおこなって、10.9gの1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-ニトロベンジル)-5-ヒドロキシピラゾールの結晶(融点:136℃)を得る。

## 【0029】実施例8

1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-ヒドロキシピラゾール  
構造式(IX): R1=n-プロピル, R2=メチル, V=NO<sub>2</sub>

実施例7と同手順で作成する。この場合、実施例4において作成したエチル2-(4-ニトロベンジル)-3-オキソヘキサノエートを出発原料として用いる。生成物は結晶状態であり、融点174℃である

## 【0030】実施例9

3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-ヒドロキシピラゾール  
構造式(IX): R1=n-プロピル, R2=H, V=NO<sub>2</sub>

36

実施例7と同手順で作成する。この場合、実施例4において作成したエチル2-(4-ニトロベンジル)-3-オキソヘキサノエートを出発原料として用いる。生成物は結晶状態であり、融点196℃である

## 実施例10

1-エトキシカルボニルメチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-ヒドロキシピラゾール  
構造式(IX): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, V=NO<sub>2</sub>

10 実施例7と同手順で作成する。この場合、エチルヒドラジノアセテートを出発原料として用いる。生成物は結晶状態であり、融点134℃である

## 【0031】実施例11

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-ヒドロキシピラゾール

構造式(IX): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, V=NO<sub>2</sub>

実施例7と同手順で作成する。この場合、2,2,2-トリフルオロエチルヒドラジンを出发原料として用いる。生成物は結晶状態であり、融点160℃である

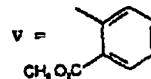
## 実施例12

1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-メトキシカルボニルピフェニル-4-イル)メチル-5-ヒドロキシピラゾール

構造式(IX): R1=n-ブチル, R2=メチル, V=CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C

## 【化80】

## 【化80】



30

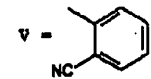
実施例7と同手順で作成する。この場合、実施例5において作成したエチル2-(2'-メトキシカルボニルピフェニル-4-イル)メチル-3-オキソヘプタノエートを出発原料として用いる。生成物は結晶状態であり、融点108℃である

## 【0032】実施例13

1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-ヒドロキシピラゾール  
構造式(IX): R1=n-ブチル, R2=メチル, V=NC

## 【化81】

## 【化81】



実施例7と同手順で作成する。この場合、実施例6において作成したエチル2-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-3-オキソヘプタノエートを出発原料として用いる。生成物は結晶状態であり、融点138℃である

50

## 実施例14

エチル [1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシアセテート

構造式 (X I) : R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, V=NO<sub>2</sub>

実施例8において作成した2.2, 4gの1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-ヒドロキシピラゾールを200mlのアセトンに溶かし、8.7gの炭酸ナトリウムと9.2mlのエチルプロモアセテートとを加える。次いで、該混合液を5時間還流し、溶媒を濃縮して乾燥する。その後、残渣に水を加えエーテルにより抽出する。該有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、エバポレーションして溶媒を除去する。得られる残渣にイソプロピルエーテルを加え、結晶をろ別して、9gのエチル [1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-オキソピラゾール-2-イル] アセテート (融点: 62℃) を得る。上記の母液をさらに濃縮し、得られるオイル状物質をメチレンクロライド/アセトン90:10の溶出液によるシリカゲルクロマトグラフにかけて10gのエチル [1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシセテートの結晶 (融点: 60-61℃) を得る。

## 【0033】実施例15

エチル [1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-ニトロベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシアセテート  
構造式 (X I) : R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, V=NO<sub>2</sub>

実施例14と同手順で作成する。生成物は結晶状態であり、融点68℃である

## 実施例16

エチル [3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシアセテート  
構造式 (X I) : R1=n-プロピル, R2=H, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, V=NO<sub>2</sub>

実施例14と同手順で作成する。生成物は結晶状態であり、融点116℃である

## 実施例17

メチル [1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシアセテート

構造式 (X I) : R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, V=NO<sub>2</sub>

実施例14と同手順で作成する。生成物は結晶状態であり、融点58℃である

## 実施例18

メチル [1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシアセテート

10

構造式 (X I) : R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, V=NO<sub>2</sub>

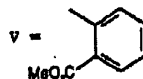
実施例14と同手順で作成する。生成物は結晶状態であり、融点73℃である

## 【0034】実施例19

エチル [1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-メトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル] オキシアセテート

構造式 (X I) : R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, V=[化82]

【化82】



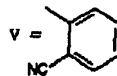
実施例14と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

## 実施例20

エチル [1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル] オキシアセテート

構造式 (X I) : R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, V=[化83]

【化83】



実施例14と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

## 実施例21

エチル [1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-アミノベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシアセテート

構造式 (I) : R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=NH<sub>2</sub>, A=OR<sub>3</sub>

実施例15で作成した3.4gのエチル [1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-ニトロベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシアセテートを50mlの無水エタノールに500mgのラネニッケル存在下溶解する。次いで、該混合液を大気圧下室温で水素添加し、水素の吸収がなくなった時点で触媒をろ別し、エタノールをエバポレーションにより除去する。次いで、残渣にペンタンを加え、2.9gのエチル [1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-アミノベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシアセテートの結晶 (融点: 65℃) を得る。

## 【0036】実施例22

エチル [1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシアセテート

構造式 (I) : R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=NH<sub>2</sub>, A=OR<sub>3</sub>

50

実施例21と同手順で作成する。生成物は結晶状態であ

り、融点103℃である

#### 実施例23

メチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, R4=NH<sub>2</sub>, A=OR<sub>3</sub>

実施例21と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 実施例24

メチル[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, R4=NH<sub>2</sub>, A=OR<sub>3</sub>

実施例21と同手順で作成する。生成物は結晶状態であり、融点63℃である

#### 実施例25

1-エトキシカルボニルメチル-3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)-5-ヒドロキシピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R3=HR<sub>4</sub>=NH<sub>2</sub>, A=OR<sub>3</sub>

実施例21と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 【0036】実施例26

エチル[3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセテート

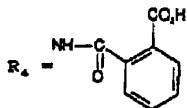
構造式(I): R1=n-プロピル, R2=H, R3=C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=NH<sub>2</sub>, A=OR<sub>3</sub>

実施例21と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

エチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-(2-カルボキシベンゾイルアミノ)ベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=[化84], A=OR<sub>3</sub>

【化84】



上記実施例21において作成した3gのエチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセテートを50mlのアセトニトリルに溶かす。次いで、1.3gの無水フタル酸を該溶液に加え、室温で一晩放置する。析出する結晶をろ別し、イソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥して2.5gのエチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-(2-カルボキシベンゾイルアミノ)ベンジ

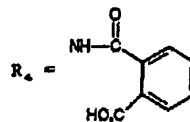
ル)ピラゾール-5-イル]オキシアセテートの結晶(融点:140-141℃)を得る。以下に示す実施例は本実施例27と同手順によりおこなう。

#### 実施例28

メチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-(2-カルボキシベンゾイルアミノ)ベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, R4=[化85], A=OR<sub>3</sub>

10 【化85】



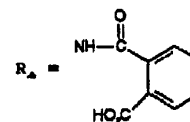
ジシクロヘキシルアミン塩の結晶として析出、融点:173-174℃

#### 【0037】実施例29

エチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-(2-カルボキシベンゾイルアミノ)ベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=[化86], A=OR<sub>3</sub>

【化86】



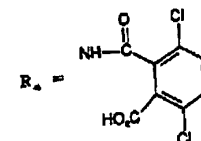
結晶として析出、融点:139-140℃

#### 実施例30

エチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-(2-カルボキシ-3,6-ジクロロベンゾイルアミノ)ベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=[化87], A=OR<sub>3</sub>

【化87】



この場合、無水3,6-ジクロロフタル酸を出発原料とする。ジシクロヘキシルアミン塩の結晶として析出、融点:199-200℃

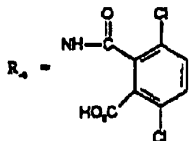
#### 実施例31

メチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-(2-カルボキシ-3,6-ジクロロベンゾイルアミノ)ベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセテート

50 構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3

41

$=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{R}_4 = [\text{化88}]$ ,  $\text{A} = \text{OR}_3$   
 【化88】

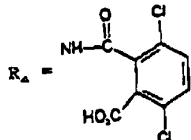


無水3, 6-ジクロロフタル酸を出発原料とする。結晶として析出、融点: 150-151℃

【0038】実施例32

メチル [1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(4-(2-カルボキシ-3, 6-ジクロロベンゾイルアミノ)ベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシセテート

構造式 (I):  $\text{R}_1 = \text{n-プロピル}$ ,  $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{R}_4 = [\text{化89}]$ ,  $\text{A} = \text{OR}_3$   
 【化89】

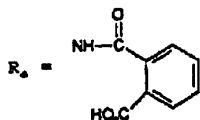


無水3, 6-ジクロロフタル酸を出発原料とする。結晶として析出、融点: 169-170℃

実施例33

メチル [1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(4-(2-カルボキシベンゾイルアミノ)ベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシセテート

構造式 (I):  $\text{R}_1 = \text{n-プロピル}$ ,  $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{R}_4 = [\text{化90}]$ ,  $\text{A} = \text{OR}_3$   
 【化90】

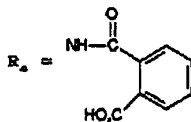


結晶として析出、融点: 189-192℃

実施例34

[3-n-プロピル-4-(4-(2-カルボキシベンゾイルアミノ)ベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシ酢酸

構造式 (I):  $\text{R}_1 = \text{n-プロピル}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}_4 = [\text{化91}]$ ,  $\text{A} = \text{OR}_3$   
 【化91】



上記実施例26において作成した0.9gのエチル [3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)ピラゾール

42

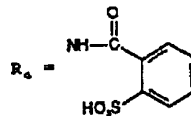
ール-5-イル] オキシセテートを20mlのアセトニトリルに0.45gの無水フタル酸存在下溶解する。該混合液を室温で一晩放置する。次いで、アセトニトリルをエバポレーションにより除去し、残渣に酢酸エチルとエーテルの混液を加えて結晶を析出させる。その後、ろ別した結晶をメチレンクロライドに溶かし、該溶液を1規定水酸化ナトリウム溶液で数回洗浄する。その後、この水層に二酸化イオウガスを通して酸化し、析出する結晶をろ別乾燥して、0.5gの[3-n-プロピル-4-(4-(2-カルボキシベンゾイルアミノ)ベンジル)ピラゾール-5-イル] オキシ酢酸の結晶 (融点: 170-171℃) を得る。

【0039】実施例35

[1-メチル-3-n-プロピル-4-[4-(2-スルホベンゾイルアミノ)ベンジル]ピラゾール-5-イル] オキシ酢酸

構造式 (I):  $\text{R}_1 = \text{n-プロピル}$ ,  $\text{R}_2 = \text{メチル}$ ,  $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{R}_4 = [\text{化92}]$ ,  $\text{A} = \text{OR}_3$

【化92】



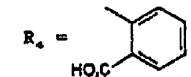
オルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を出発原料として上記実施例34と同手順で作成する。生成物は結晶であり、融点は168-170℃である。

実施例36

4'-[1-メチル-3-n-ブチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル] メチルピフェニル-2-カルボン酸

構造式 (I):  $\text{R}_1 = \text{n-ブチル}$ ,  $\text{R}_2 = \text{メチル}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = [\text{化93}]$ ,  $\text{A} = \text{OR}_3$

【化93】



実施例12において作成した1.5gの1-メチル-3-n-ブチル-5-ヒドロキシ-4-(2'-メトキシカルボニルピフェニル-4-イル)メチルピラゾールを15mlの1規定水酸化ナトリウム水溶液に加え、作成した懸濁液を40℃で1時間攪拌する。その後、該溶液をメチレンクロライドで洗浄し、二酸化イオウを通して酸化し、さらにメチレンクロライドで抽出する。該有機層を硫酸マグネシウムで乾燥しエバポレーションにより濃縮する。その後、残渣を酢酸エチルにより溶かし、炭酸水素ナトリウム水溶液とともに抽出をおこなう。その後、二酸化イオウを通して酸化し、得られる結晶をろ別乾燥して1.1gの4'-[1-メチル-3-n-ブチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル]メチルピフェニル-2-カルボン酸の結晶 (融点: 228-230℃) を得る。

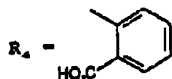
℃)を得る。

【0040】実施例37

[1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシ酢酸

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, R4=[化94], A=OR3

【化94】



上記実施例において作成した2.6gのエチル[1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-メトキシカルボニルビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテートを30mlのエタノールに溶解し、さらに、1gの粒状の水酸化ナトリウムおよび10mlの水を加えて室温で2時間攪拌する。その後、50乃至55℃で2時間加熱する。冷却後、該溶液を水で希釈し、エーテルで洗浄する。この水層を二酸化イオウガスを通して酸化し、さらにクロロホルムで抽出する。次いで、該有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、エバポレーションにより濃縮する。その後、残渣から酢酸エチルおよびエーテルの混液中に晶出させて、2gの[1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシ酢酸の結晶(融点:153-154℃)を得る。

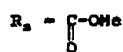
実施例38

1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-ニトロベンジル)-5-メトキシカルボニルオキシピラゾール

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=

【化95】、R4=NO<sub>2</sub>, A=OR3

【化95】



実施例7において作成した12gの1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-ニトロベンジル)-5-ヒドロキシピラゾールを120mlの1,2-ジクロロエタンに6mlのトリエチルアミン存在下溶解する。次いで、3.3gのメチルクロロホルムを滴下して加え、該混合液を室温で2時間攪拌し、その後4時間還流する。冷却後、該溶液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥してから、エバポレーションによって濃縮する。得られたオイル状残渣をメチレンクロライド/アセトン(95:5)の溶出液によりシリカゲルクロマトグラフ処理し、6.6gの1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-ニトロベンジル)-5-メトキシカルボニルオキシピラゾールの結晶(融点:44-47℃)を得る。

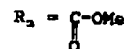
【0041】実施例39

1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-アミノベンジル)-5-メトキシカルボニルオキシピラゾール

50

構造式(X1): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=[化96], R4=NO<sub>2</sub>, V=NH<sub>2</sub>

【化96】



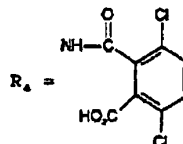
上記実施例21と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例40

2-[1-メチル-3-n-ブチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル]メチルフェニル-4-イル]アミノカルボニル-3,6-ジクロロ安息香酸

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=H, R4=[化97], A=OR3

【化97】



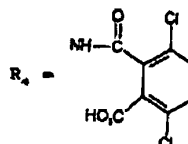
20 上記実施例27と同手順で作成する。無水3,6-ジクロロフタル酸を出発原料とする。生成物は結晶であり、融点は172-174℃である。

実施例41

2-[1-エトキシカルボニルメチル-3-n-プロピル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル]メチルフェニル-4-イル]アミノカルボニル-3,6-ジクロロ安息香酸

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R3=H, R4=[化98], A=OR3

【化98】



上記実施例27と同手順で作成する。無水3,6-ジクロロフタル酸を出発原料とする。生成物は結晶であり、融点は150-153℃である。

【0042】実施例42

40 エチル[1-エトキシカルボニルメチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(X1): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, V=NO<sub>2</sub>

上記実施例14と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例43

エチル[1-エトキシカルボニルメチル-3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセテート

45

構造式 (I) :  $R_1=n$ -プロピル、 $R_2=CH_2CO_2Et$ 、 $R_3=CH_2CO_2Et$ 、 $R_4=NH_2$ 、 $A=OR_3$

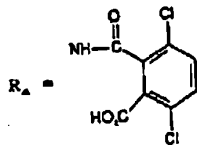
上記実施例 21 と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

## 実施例 44

2- [ [1-エトキシカルボニルメチル-3- $n$ -プロピル-5-エトキシカルボニルメトキシピラゾール-4-イル] メチルフェニル-4-イル] アミノカルボニル-3, 6-ジクロロ安息香酸

構造式 (I) :  $R_1=n$ -プロピル、 $R_2=CH_2CO_2Et$ 、 $R_3=CH_2CO_2Et$ 、 $R_4=[化99]$ 、 $A=OR_3$

【化99】



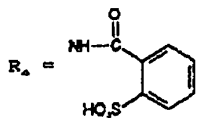
上記実施例 27 と同手順で作成する。無水 3, 6-ジクロロフタル酸を出発原料とする。生成物はジシクロヘキシルアミン塩の結晶であり、融点は 189-191℃である。

## 【0043】実施例 45

2- [ [1-メチル-3- $n$ -プロピル-5-エトキシカルボニルメトキシピラゾール-4-イル] メチルフェニル-4-イル] アミノカルボニルベンゼンスルホン酸

構造式 (I) :  $R_1=n$ -プロピル、 $R_2=メチル$ 、 $R_3=CH_2CO_2H$ 、 $R_4=[化100]$ 、 $A=OR_3$

【化100】



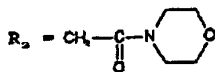
オルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を出発原料として上記実施例 27 と同手順で作成する。生成物は融点 203-205℃の結晶である。

## 実施例 46

N- [ [1-メチル-3- $n$ -ブチル-4- (4-ニトロベンジル) ピラゾール-5-イル] オキシアセチル] モルホリン

構造式 (XI) :  $R_1=n$ -ブチル、 $R_2=メチル$ 、 $R_3=[化101]$ 、 $V=NO_2$

【化101】



N- (クロロアセチル) モルホリンを出発原料として上記実施例 14 と同手順で作成する。生成物は融点 98℃の結晶である。

N- (クロロアセチル) モルホリンの作成方法

46

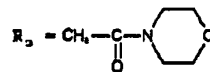
21. 7gのモルホリンを250mlのメチレンクロライドに溶かし、該溶液を氷水で冷す。次いで、14.1gのクロロアセチルクロライドを温度を0℃に保って滴下する。その後、該混合液を室温で3時間攪拌し、塩酸の希釈液で洗浄する。次いで、その有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、エバポレーションにより溶媒を除去して、29.8gのオイル状のN- (クロロアセチル) モルホリンを得る。純度が充分なのでそのまま次の反応段階に用いる。

## 実施例 47

N- [ [1-メチル-3- $n$ -ブチル-4- (4-アミノベンジル) ピラゾール-5-イル] オキシアセチル] モルホリン

構造式 (I) :  $R_1=n$ -ブチル、 $R_2=メチル$ 、 $R_3=[化102]$ 、 $R_4=NH_2$ 、 $A=OR_3$

【化102】



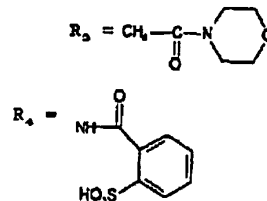
20 上記実施例 21 と同手順で作成する。生成物は融点 130℃の結晶である。

## 【0044】実施例 48

N- [ [1-メチル-3- $n$ -ブチル-4- (4- (2-スルホベンゾイルアミノ) ベンジル) ピラゾール-5-イル] オキシアセチル] モルホリン

構造式 (I) :  $R_1=n$ -ブチル、 $R_2=メチル$ 、 $R_3, R_4=[化103]$ 、 $A=OR_3$

【化103】



30

上記実施例 21 と同手順で作成する。生成物は融点 130℃の結晶である。

## 実施例 49

2- [ [1-メチル-3- $n$ -ブチル-4- (4-ニトロベンジル) ピラゾール-5-イル] オキシエタノール

構造式 (XI) :  $R_1=n$ -ブチル、 $R_2=メチル$ 、 $R_3=CH_2CH_2OH$ 、 $V=NO_2$

実施例 7 において作成した 12g の 1-メチル-3- $n$ -ブチル-4- (4-ニトロベンジル) -5-ヒドロキシピラゾールを 150ml のブタン-2-オンに溶解する。次いで、4.6g の炭酸ナトリウムと 6g の 2-プロモエタノールを加え、溶液を 12 時間還流する。冷却後、該溶液を濃縮し、水を加え、さらに水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH を適当なアルカリ性になるように調整する。その後、メチレンクロライドにより抽出をお



こない、有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、さらにエバポレーションにより溶媒を除去する。得られた残渣を酢酸エチル/アセトン(6/4)の溶出液を用いてシリカゲルクロマトグラフ処理して、5gの2-[1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-ニトロベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシエタノールの結晶(融点: 81℃)を得る。

#### 【0045】実施例50

2-[1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-アミノベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシエタノール

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R4=NH<sub>2</sub>, A=OR<sub>3</sub>

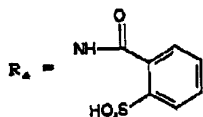
上記実施例21と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 実施例51

2-[1-メチル-3-n-ブチル-5-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾール-4-イル]メチルフェニル-4-イル]アミノカルボニルベンゼンスルホン酸

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R4=[化104], A=OR<sub>3</sub>

【化104】



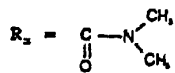
オルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を出発原料として上記実施例27と同手順で作成する。生成物は融点170-171℃の結晶である。

#### 実施例52

1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-3-n-ブチル-5-(N,N-ジメチルカルバモイル)オキシピラゾール

構造式(XI): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=[化105], V=NO<sub>2</sub>

【化105】



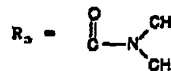
上記実施例8において作成した10gの1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-3-n-ブチル-5-ヒドロキシピラゾールを100mlのメチレンクロライドと5mlのトリエリルアミンの混液に溶かす。次いで、3.2mlのN,N-ジメチルカルバモイルクロライドを滴下して加え、該混合液を10時間還流する。冷却後、混合液に水を加え、炭酸水素カリウムの水溶液で洗浄する。次いで、メチレンクロライドの層を硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレーションにより溶媒を除去して9.1gの1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-3-n-ブチル-5-(N,N-ジメチルカルバモイル)オキシピラゾールの結晶(融点90℃)を得る。

#### 【0046】実施例53

1-メチル-4-(4-アミノベンジル)-3-n-ブチル-5-(N,N-ジメチルカルバモイル)オキシピラゾール

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=[化106], R4=NH<sub>2</sub>, A=OR<sub>3</sub>

【化106】

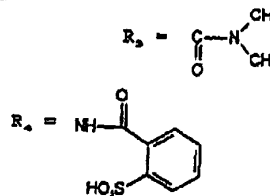


上記実施例21と同手順で作成する。生成物は融点138℃の結晶である。実施例54

2-[1-メチル-3-n-ブチル-5-(N,N-ジメチルカルバモイル)オキシピラゾール-4-イル]メチルフェニル-4-イル]アミノカルボニルベンゼンスルホン酸

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3, R4=[化107], A=OR<sub>3</sub>

【化107】



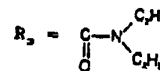
オルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を出発原料として上記実施例27と同手順で作成する。生成物は融点210-212℃の結晶である。

#### 実施例55

1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-ニトロベンジル)-5-(N,N-ジエチルカルバモイル)オキシピラゾール

構造式(XI): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=[化108], V=NO<sub>2</sub>

【化108】



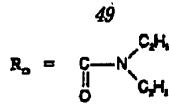
上記実施例52と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 【0047】実施例56

1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-アミノベンジル)-5-(N,N-ジエチルカルバモイル)オキシピラゾール

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=[化109], R4=NH<sub>2</sub>, A=OR<sub>3</sub>

【化109】



上記実施例21と同手順で作成する。生成物は融点100℃の結晶である。

#### 実施例57

2-[1-(1-メチル-3-n-プロピル-5-(N,N-ジエチルカルバモイル)オキシピラゾール-4-イル)-メチルフェニル-4-イル]アミノカルボニルベンゼンスルホン酸

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, R4=[化110], A=OR3

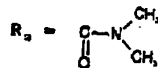
【化110】オルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を出発原料として上記実施例27と同手順で作成する。生成物は融点216-217℃の結晶である。

#### 実施例58

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-5-(N,N-ジメチルカルバモイル)オキシ-(4-ニトロベンジル)ピラゾール

構造式(X1): R1=n-プロピル, R2=CH2CF3, R3, R4=[化111], V=NO2

【化111】



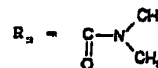
上記実施例52と同手順で作成する。生成物は融点70℃の結晶である。

#### 【0049】実施例59

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-5-(N,N-ジメチルカルバモイル)オキシ-(4-アミノベンジル)ピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH2CF3, R3=[化112], R4=NH2, A=OR3

【化112】



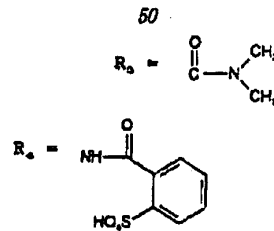
上記実施例21と同手順で作成する。生成物は融点82℃の結晶である。

#### 実施例60

2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-5-(N,N-ジメチルカルバモイル)オキシピラゾール-4-イル]-メチルフェニル-4-イル]アミノカルボニルベンゼンスルホン酸

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH2CF3, R3, R4=[化113], A=OR3

【化113】



オルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を出発原料として上記実施例27と同手順で作成する。生成物は融点159-161℃の結晶である。

#### 実施例61

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾール

構造式(X1): R1=n-プロピル, R2=CH2CF3, R3=CH2CH2OH, V=NO2

上記実施例49と同手順で作成する。生成物は融点71℃の結晶である。

#### 【0049】実施例62

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)-5-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH2CF3, R3=CH2CH2OH, R4=NH2, A=OR3

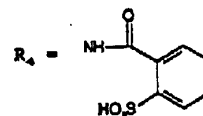
上記実施例21と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 実施例63

2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-5-(2-ヒドロキシエトキシ)ピラゾール-4-イル]-メチルフェニル-4-イル]アミノカルボニルベンゼンスルホン酸

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH2CF3, R3, R4=[化114], A=OR3

【化114】



オルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を出発原料として上記実施例27と同手順で作成する。生成物は融点211-213℃の結晶である。

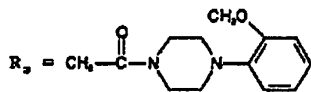
#### 実施例64

1-(2-メトキシフェニル)-4-[1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセチルピペラジン

構造式(X1): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=[化115], V=NO2

【化115】

51



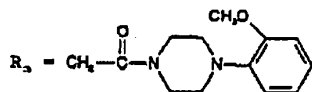
1-クロロアセチル-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンを出発原料として上記実施例14と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。該1-クロロアセチル-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンは上記実施例46において述べたN-クロロアセチルモルホリンの合成手順に従って作成する。

## 【0050】実施例65

1-(2-メトキシフェニル)-4-[1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセチルピペラジン

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=[化116], R4=NH<sub>2</sub>, A=OR<sub>3</sub>

【化116】



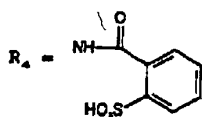
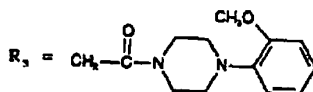
上記実施例21と同手順で作成する。生成物は融点145℃の結晶である。

## 実施例66

1-(2-メトキシフェニル)-4-[1-メチル-3-n-プロピル-4-[4-(2-スルホベンゾイルアミノベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセチルピペラジン

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, R4=[化117], A=OR<sub>3</sub>

【化117】



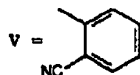
オルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を出発原料として上記実施例27と同手順で作成する。生成物は融点226-227℃の結晶である。

## 実施例67

エチル2-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-3-オキソヘキサノエート

構造式(V): R1=n-プロピル, R10=エチル, V=[化118]

【化118】



10

52

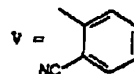
上記実施例6と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

## 実施例68

1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-ヒドロキシピラゾール

構造式(IX): R1=n-プロピル, R2=メチル, V=[化119]

【化119】



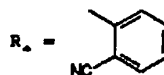
上記実施例7と同手順で作成する。生成物は融点164℃の結晶である。

## 【0051】実施例69

エチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(XI): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=[化120]

【化120】



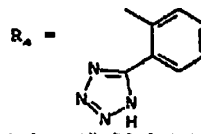
上記実施例14と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

## 【0052】実施例70

エチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=[化121], A=OR<sub>3</sub>

【化121】



上記実施例69において作成した11gのエチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテートを75mlのトルエンに溶かす。次いで、6.5gのトリエチルチンナイトライドを加え、24時間還流する。その後、エバポレーションにより溶媒を除去し、残渣をクロロホルム/メタノール(9/1)を溶出液としてシリカゲルクロマトグラフ処理する。その結果、6.7gのエチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテートの結晶(融点: 187-189℃)を得る。

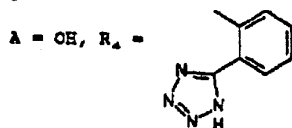
## 50 実施例71

53

1-メチル-3-n-プロピル-5-ヒドロキシ-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R4=[化122], A=OH

【化122】



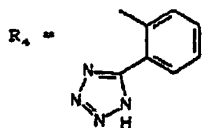
上記実施例68において作成した5gの1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-ヒドロキシピラゾールを50mlのトルエンに溶かす。次いで、4gのトリメチルチンナイトライドを加えて14時間還流する。冷却後、10mlのエタノールと10mlのクロロホルムを加え、析出する結晶をろ別する。その後、40mlのトルエンと10mlのテトラヒドロフランを加える。次いで、反応系中に塩酸ガスを10分間通した後、室温で1時間攪拌する。さらに、溶媒をエバポレーションにより除去し、残渣に水酸化ナトリウムの水溶液を加えて、酢酸エチルにより抽出をおこなう。この水層に二酸化イオウを通して中和し、残渣を水により結晶化させる。さらに、該結晶をアセトンにより洗浄し、3.1gの1-メチル-3-n-プロピル-5-ヒドロキシ-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾールの結晶(融点: 150-153℃)を得る。

【0053】実施例72

1-メチル-3-n-ブチル-5-ヒドロキシ-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R4=[化123], A=OH

【化123】



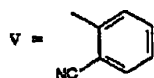
上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点176-177℃の結晶である。

実施例73

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-5-ヒドロキシ-4-[2'-(シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール

構造式(IX): R1=n-ブチル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, V=[化124]

【化124】



54

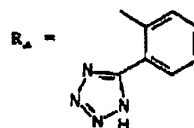
2,2,2-トリフルオロエチルヒドラジンを出発原料として上記実施例7と同手順で作成する。生成物は融点154℃の結晶である。

実施例74

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-5-ヒドロキシ-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R4=[化125], A=OH

10 【化125】



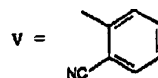
上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点218-220℃の結晶である。

【0054】実施例75

2-[1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシエタノール

構造式(XI): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, V=[化126]

【化126】



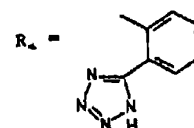
上記実施例49と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

30 実施例76

2-[1-メチル-3-n-ブチル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシエタノール

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R4=[化127], A=OR3

【化127】



上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点105-108℃の結晶である。

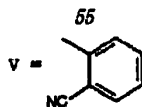
実施例77

エチル[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-ブチル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシセテート

構造式(XI): R1=n-ブチル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, V=[化128]

【化128】

50



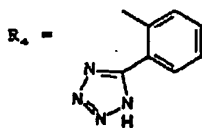
上記実施例14と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

【0055】実施例78

エチル [1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-n-ブチル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=[化129], A=OR3

【化129】



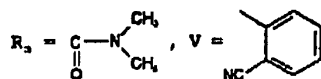
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点140-141℃の結晶である。

実施例79

1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-n-ブチル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-(N, N-ジメチルカルバモイル)オキシピラゾール

構造式(XI): R1=n-ブチル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3, V=[化130]

【化130】



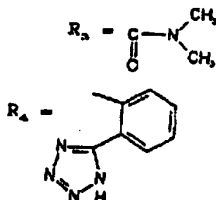
上記実施例52と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例80

1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-n-ブチル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-5-(N, N-ジメチルカルバモイル)オキシピラゾール

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3, R4=[化131], A=OR3

【化131】



上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点151-152℃の結晶である。

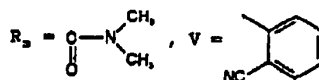
【0056】実施例81

56

1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-(N, N-ジメチルカルバモイル)オキシピラゾール

構造式(XI): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3, V=[化132]

【化132】



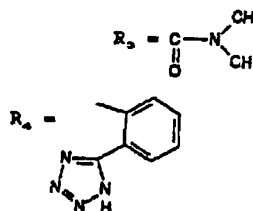
10 上記実施例52と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例82

1-メチル-3-n-ブチル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-5-(N, N-ジメチルカルバモイル)オキシピラゾール

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3, R4=[化133], A=OR3

【化133】



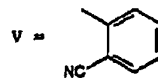
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点160℃の結晶である。

実施例83

エチル [1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(XI): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, V=[化134]

【化134】



上記実施例14と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

40 実施例84

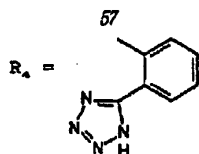
エチル [1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=[化135], A=OR3

【化135】

(30)

特開平4-234851



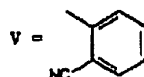
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点146℃の結晶である。

【0057】実施例85

1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-(N,N-ジメチルカルバモイル)オキシピラゾール

構造式(X1): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, V=【化136】

【化136】



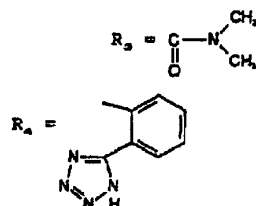
上記実施例52と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例86

1-メチル-3-n-プロピル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-5-(N,N-ジメチルカルバモイル)オキシピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, R4=【化137】、A=OR3

【化137】



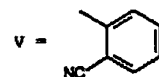
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点103-105℃の結晶である。

実施例87

2-[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシエタノール

構造式(X1): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH2CH2OH, V=【化138】

【化138】



上記実施例49と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

【0058】実施例88

2-[1-メチル-3-n-プロピル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシエタノール

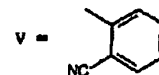
10 実施例89

上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点120-122℃の結晶である。

エチル[1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(X1): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=CH2CO2Et, V=【化140】

【化140】



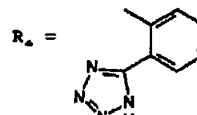
上記実施例14と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例90

エチル[1-メチル-3-n-ブチル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3=CH2CO2Et, R4=【化141】、A=OR3

【化141】



30

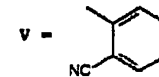
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点142-143℃の結晶である。

実施例91

2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシエタノール

構造式(X1): R1=n-プロピル, R2=CH2CF3, R3=CH2CH2OH, V=【化142】

【化142】



40

上記実施例49と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

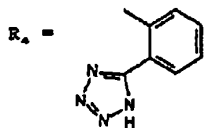
【0059】実施例92

2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]

50

ル] オキシエタノール

構造式 (I) :  $R_1=n$ -プロピル,  $R_2=CH_2CF_3$ ,  
 $R_3=CH_2CH_2OH$ ,  $R_4=[化143]$ ,  $A=OR_3$   
 [化143]



上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点167℃の結晶である。

#### 実施例93

1-メトキシオクタン-2, 4-ジオン

構造式 (III) :  $R_1=n$ -ブチル,  $R' =$ メチル  $q=1$

200mlのヘキサン-2-オンと102mlのメチルメトキシセテートとを26.9gのナトリウムが分離状態で存在する400mlのトルエン中に加熱しながら滴下する。この際、液温を60乃至70℃に保つ。滴下終了後、該混合液を55℃で2時間攪拌する。その後冷却してから、20mlのメタノールを加える。よく攪拌してから、水酸化ナトリウムの水溶液を加えて、その水層をエーテルにより洗浄する。その後、塩酸の希釈液により酸性にして、エーテルで抽出をおこなう。次いで、有機層を30℃のエバポレーションにより濃縮し、さらに硫酸マグネシウムにより乾燥してから、残渣を減圧蒸留する。その結果、98.6gの液状の1-メトキシオクタン-2, 4-ジオン (沸点: 15mmHg, 115-120℃) を得る。

#### 【0060】実施例94

1-メトキシヘプタン-2, 4-ジオン

構造式 (III) :  $R_1=n$ -プロピル,  $R' =$ メチル  $q=1$

ペンタン-2-オンを出発原料として上記実施例93と同手順で作成する。生成物は沸点: 20mmHg, 100-110℃の液体である。

#### 実施例95

1-メトキシ-3-(4-ニトロベンジル)ヘプタン-2, 4-ジオン

構造式 (VI) :  $R_1=n$ -プロピル,  $R' =$ メチル  $V=NO_2$ ,  $q=1$

上記実施例94において作成した135gの1-メトキシヘプタン-2, 4-ジオンを1.5リットルのテトラヒドロフランに溶かす。次いで、123.3gの4-ニトロベンジルプロマイド、197mlのN, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび49.5gのリチウムプロマイドを加え、混合液を15時間還流する。その後、溶媒をエバポレーションにより除去し、残渣に希塩酸水を加えて、酢酸エチルにより抽出をおこなう。次いで、その有機層をエバポレーションし、乾燥して、得られた結晶を加熱しながらエーテルで数回洗浄し、さらにメタノ

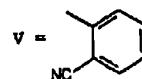
ールで洗う。その後、そのろ液および洗浄液をエバポレーションにより乾燥し、残渣にイソプロピルエーテルを加える。得られた結晶をさらにイソプロピルエーテルで洗浄し、30℃で減圧乾燥して85.7gの3-(4-ニトロベンジル)-1-メトキシヘプタン-2, 4-ジオンの結晶 (融点: 55℃) を得る。以下の2実施例は該実施例95と同手順でおこなった。

#### 実施例96

1-メトキシ-3-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルヘプタン-2, 4-ジオン

構造式 (VI) :  $R_1=n$ -プロピル,  $R' =$ メチル  $V=[化144]$ ,  $q=1$

[化144]



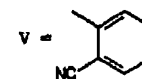
オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 【0061】実施例97

1-メトキシ-3-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルオクタン-2, 4-ジオン

構造式 (VI) :  $R_1=n$ -ブチル,  $R' =$ メチル  $V=[化145]$ ,  $q=1$

[化145]



オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 30 実施例98

3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-メトキシメチルピラゾール

構造式 (XIII) :  $R_1=n$ -プロピル,  $R' =$ メチル  $V=NO_2$ ,  $q=1$

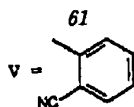
上記実施例95において作成した20gの3-(4-ニトロベンジル)-1-メトキシヘプタン-2, 4-ジオンを400mlのエタノールに溶かし、4mlのヒドラジン水和物を加えて2時間還流する。その後、溶媒をエバポレーションにより除去し、残渣にイソプロピルエーテルを加え、析出する結晶をろ別して、19.5gの3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-メトキシメチルピラゾールの結晶 (融点: 124℃) を得る。以下の2実施例は該実施例98と同手順でおこなった。

#### 実施例99

3-n-プロピル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-メトキシメチルピラゾール

構造式 (XIII) :  $R_1=n$ -プロピル,  $R' =$ メチル  $V=[化146]$ ,  $q=1$

[化146]



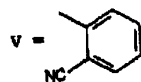
オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

【0062】実施例100

3-n-ブチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-メトキシメチルピラゾール

構造式(XII) : R1=n-ブチル、R'=メチル  
V=[化147]、q=1

【化147】



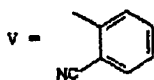
オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例101

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-ブチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-メトキシメチルピラゾール

構造式(XII) : R1=n-ブチル、R2=CH2CF3、R3=メチル、V=[化148]、q=1

【化148】



2,2,2-トリフルオロエチルヒドラジンを出発原料として上記実施例98と同手順で作成する。ただし、本実施例における目的物はオイル状であるので、その単離操作は酢酸エチル/シクロヘキサン(2/8)を溶出液とするシリカゲルクロマトグラフによりおこない、必要であれば、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例102

1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-メトキシメチルピラゾール

構造式(XI) : R1=n-プロピル、R2=メチル、R'=メチル、V=NO2、q=1

上記実施例98において作成した5gの3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-メトキシメチルピラゾールを50mlのアセトンに3mlのヨウ化メチルおよび3mlのDBU(1,8-ジアザビシクフォ[5.4.0]ウンデカ-7-エン)の存在下溶解する。次いで、該混合液を45℃で8時間加熱し、その後、溶媒をエバポレーションにより除去する。さらに、残渣に希塩酸を加えエーテルにより抽出をおこなう。その有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥してから、エバポレーションしてオイル状物質を得る。次いで、該オイルをエーテル/シクロペンタン(7/3)の溶出液を用いてシリカゲルクロマトグラフ処理し、2.5gの1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジ

10 【化149】

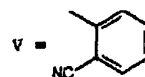
62

ル)-5-メトキシメチルピラゾールの結晶(融点:73℃)を得る。以下の2実施例は該実施例102と同手順でおこなった。

【0063】実施例103

1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-メトキシメチルピラゾール

構造式(XII) : R1=n-プロピル、R2=メチル、R'=メチル、V=[化149]、q=1



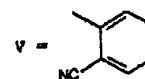
オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例104

1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-メトキシメチルピラゾール

構造式(XII) : R1=n-ブチル、R2=メチル、R'=メチル、V=[化150]、q=1

【化150】



オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例105

1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)-5-メトキシメチルピラゾール

構造式(I) : R1=n-プロピル、R2=メチル、A=CH2OCH3、R4=NH2

上記実施例21と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

【0064】実施例106

3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)-5-メトキシメチルピラゾール

構造式(I) : R1=n-プロピル、R2=H、A=CH2OCH3、R4=NH2

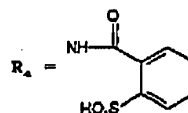
上記実施例21と同手順で作成する。生成物は融点126℃の結晶である。

40 実施例107

2-[(1-メチル-3-n-プロピル-5-メトキシメチルピラゾール-4-イル)メチルフェニル-4-イル]アミノカルボニルベンゼンスルホン酸

構造式(I) : R1=n-プロピル、R2=メチル、A=CH2OCH3、R4=[化151]

【化151】





63

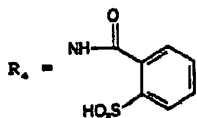
オルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を出発原料として上記実施例27と同手順で作成する。生成物は融点126℃の結晶である。

## 実施例108

2-[(3-n-プロピル-5-メトキシメチルピラゾール-4-イル)メチルフェニル-4-イル]アミノカルボニルベンゼンスルホン酸

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=H, A=CH2OCH3, R4=[化152]

[化152]



オルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を出発原料として上記実施例27と同手順で作成する。生成物は融点253-256℃の結晶である。

## 【0065】実施例109

1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-プロモメチルピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, A=CH2Br, R4=NO2

実施例102において作成した4.5gの1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-メトキシメチルピラゾールを140mlのクロロホルムに溶かす。次いで、2.8mlの三臭化ホウ素を0℃乃至5℃で滴下する。その後、該混合液を1時間この温度で攪拌し、さらに、室温で2時間攪拌する。次いで、水酸化ナトリウム溶液を加え、有機層をデカンテーションにより採取する。さらに、該有機層を乾燥しエバポレーションして5gのオイル状の1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-プロモメチルピラゾールを得る。生成物は単離する事なくそのまま次の反応段階に使用した。

## 【0066】実施例110

3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-プロモメチルピラゾール構造式(I): R1=n-プロピル, R2=H, A=CH2Br, R4=NO2

上記実施例109と同手順で作成する。生成物は融点120℃の結晶である。

## 実施例111

1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-ヒドロキシメチルピラゾール

構造式(XII): R1=n-プロピル, R2=メチル, R'=H, V=NO2, q=1

上記実施例109において作成した6.5gの1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-プロモメチルピラゾールを50mlのジオキサンおよび50mlの水の混液に溶かす。次いで、5gの炭酸ナトリウムを加え、3時間還流する。その後、溶媒をエ

64

バポレーションにより除去し、残渣に水を加えてエーテルで抽出をおこなう。次いで、その有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、エバポレーションにより得た残渣をイソプロピルエーテルで結晶化する。その結果、3.8gの1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-ヒドロキシメチルピラゾールの結晶(融点:134℃)を得る。

## 【0067】実施例112

3-n-プロピル-4-(4-ニトロベンジル)-5-ヒドロキシメチルピラゾール

構造式(XIII): R1=n-プロピル, R'=H, V=NO2, q=1

実施例111と同手順で作成する。生成物は融点125℃の結晶である。

## 実施例113

1-メチル-3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)-5-ヒドロキシメチルピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, A=CH2OH, R4=NH2

上記実施例21と同手順で作成する。生成物は融点133℃の結晶である。

## 実施例114

3-n-プロピル-4-(4-アミノベンジル)-5-ヒドロキシメチルピラゾール

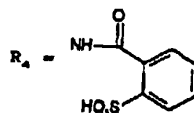
構造式(I): R1=n-プロピル, R2=H, A=CH2OH, R4=NH2

上記実施例21と同手順で作成する。オイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用。

## 実施例115

2-[(1-メチル-3-n-プロピル-5-ヒドロキシメチルピラゾール-4-イル)メチルフェニル-4-イル]アミノカルボニルベンゼンスルホン酸構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, A=CH2OH, R4=[化153]

[化153]



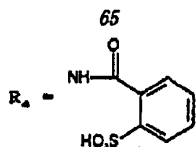
40 オルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を出発原料として上記実施例27と同手順で作成する。生成物は融点255-257℃の結晶である。

## 【0068】実施例116

2-[(3-n-プロピル-5-ヒドロキシメチルピラゾール-4-イル)メチルフェニル-4-イル]アミノカルボニルベンゼンスルホン酸

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=H, A=CH2OH, R4=[化154]

[化154]



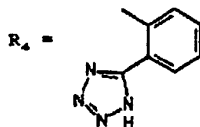
オルソスルホ安息香酸の環状酸無水物を出発原料として  
上記実施例27と同手順で作成する。生成物は融点16  
8-170℃の結晶である。

#### 実施例117

1-メチル-3-n-プロピル-4-[2'-(テトラ  
ゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-5  
-メトキシメチルピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, A=  
CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, R4=[化155]

[化155]



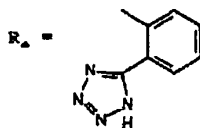
上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点12  
8-130℃の結晶である。

#### 実施例118

1-メチル-3-n-ブチル-4-[2'-(テトラゾ  
ール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-5-  
メトキシメチルピラゾール

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, A=C  
H<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, R4=[化156]

[化156]



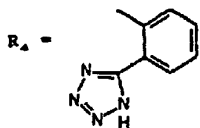
上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点13  
4-135℃の結晶である。

#### [0069] 実施例119

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-ブ  
チル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェ  
ニル-4-イル]メチル-5-メトキシメチルピラゾ  
ール

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, A  
=CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, R4=[化157]

[化157]



上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点17  
2-173℃の結晶である。

#### 実施例120

エチル3-オキソ-5-メチルヘキサノエート

構造式(II): R1=2-メチルプロピル, R10=エ

チル

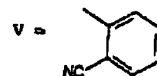
実施例1と同手順で作成する。生成物は沸点: 10mm  
Hg, 100-110℃の液体である。

#### 実施例121

エチル2-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチ  
ル-3-オキソ-5-メチルヘキサノエート

構造式(V): R1=2-メチルプロピル, R10=エチ  
ルV=[化158]

[化158]



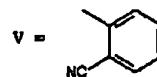
上記実施例6と同手順で作成する。生成物はオイル状物  
質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 実施例122

1-メチル-3-(2-メチルプロピル)-4-(2'  
-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-ヒドロキ  
シピラゾール

構造式(IX): R1=2-メチルプロピル, R2=メチ  
ル, V=[化159]

[化159]



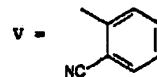
上記実施例7と同手順で作成する。生成物は融点163  
℃の結晶である。

#### [0070] 実施例123

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(2-  
メチルプロピル)-4-(2'-シアノピフェニル-4  
-イル)メチル-5-ヒドロキシピラゾール

構造式(IX): R1=2-メチルプロピル, R2=CH  
2CF<sub>3</sub>, V=[化160]

[化160]



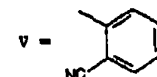
上記実施例7と同手順で作成する。生成物はオイル状物  
質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 実施例124

エチル[1-メチル-3-(2-メチルプロピル)-4  
-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾ  
ール-5-イル]オキシアセテート

構造式(XI): R1=2-メチルプロピル, R2=メチ  
ル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, V=[化161]

[化161]



上記実施例14と同手順で作成する。生成物はオイル状  
物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

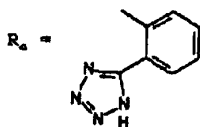
67

## 実施例125

エチル [1-メチル-3-(2-メチルプロピル)-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=2-メチルプロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=[化162], A=OR3

【化162】



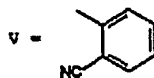
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点172-173℃の結晶である。

【0071】実施例126

エチル [1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(2-メチルプロピル)-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(X1): R1=2-メチルプロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, V=[化163]

【化163】



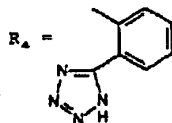
上記実施例14と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

## 実施例127

エチル [1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(2-メチルプロピル)-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=2-メチルプロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=[化164], A=OR3

【化164】



上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点114-115℃の結晶である。

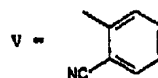
## 実施例128

2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(2-メチルプロピル)-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシエタノール

構造式(X1): R1=2-メチルプロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, V=[化165]

68

【化165】



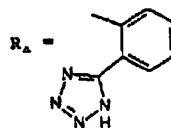
上記実施例49と同手順で作成する。生成物は融点116℃の結晶である。

## 実施例129

エチル [1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-(2-メチルプロピル)-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシエタノール

構造式(I): R1=2-メチルプロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, R4=[化166], A=OR3

【化166】



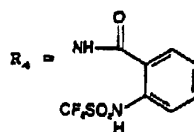
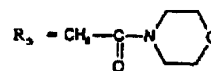
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点145-146℃の結晶である。

【0072】実施例130

N-[1-メチル-3-n-ブチル-4-[4-(2-トリフルオロメチルスルホニルアミノベンジル)アミノベンジル]ピラゾール-5-イル]オキシアセチル]モルホリン

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3, R4=[化167], A=OR3

【化167】



上記実施例47において作成した4.3gのN-[1-メチル-3-n-ブチル-4-(4-アミノベンジル)ピラゾール-5-イル]オキシアセチル]モルホリンを20mlのクロロホルムに1.54mlのトリエチルアミン存在下溶解する。次いで、3.52gのN-トリフルオロメチルスルホニルアンスラニル酸クロライド(文献:CA, 96(13), 103651Z および CA, 97(7), 55500w 等に基づいて作成)を10mlのクロロホルムに溶液を室温で滴下して加える。その後、該混合液を50℃で2時間加熱してから、さらに室温で一晩放置する。それから、希塩酸で該溶液を洗浄し、乾燥してから、エバポレーションによって溶媒を除去する。その後、残渣にメチレンクロライドを加え、さらに水酸化ナトリウム溶液を加えて抽出をおこなう。この水層をpH2にした後、

69

酢酸エチルにより抽出をおこなう。それから、その有機層を硫酸マグネシウムによって乾燥し、エバポレーションにより溶媒を除去する。その後、得られたオイル状物質をエーテルにより結晶化して、4.6gのN-[1-メチル-3-n-プロピル-4-[4-(2-トリフルオロメチルスルホニルアミノベンゾイル)アミノベンジル]ピラゾール-5-イル]オキシアセチル]モルホリンの結晶(融点:190℃)を得る。

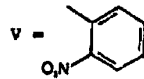
【0073】実施例131

エチル 2-(2'-ニトロピフェニル-4-イル)メチル-3-オキソヘキサノエート

構造式(V): R1=n-プロピル, R10=エチル V=

【化168】

【化168】



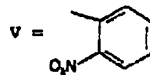
2'-ニトロ-4-クロロメチルピフェニルを出発原料として上記実施例6と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。また、上記2'-ニトロ-4-クロロメチルピフェニルは文献(CA, 70(25), 114837d および CA, 69(2), 3704i)に従って、2-ニトロピフェニルをクロロメチル化することにより作成できる。

実施例132

1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-ニトロピフェニル-4-イル)メチル-5-ヒドロキシピラゾール

構造式(IX): R1=n-プロピル, R2=メチル, V=

【化169】



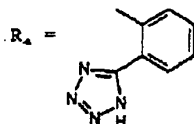
上記実施例7と同手順で作成する。生成物は融点179-182℃の結晶である。

実施例133

メチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-ニトロピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(XI): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH2CO2Me, V=

【化170】



上記実施例14と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

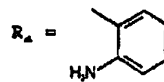
【0074】実施例134

70

メチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-アミノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH2CO2Me, R4=

【化171】



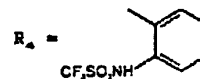
上記実施例21と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例135

メチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-トリフルオロメチルスルホニルアミノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH2CO2Me, R4=

【化172】



20

上記実施例134で作成した1gのメチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-アミノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテートを30mlのクロロホルムに0.4mlのトリエチルアミン存在下溶解する。次いで、混合液を0℃に冷却し、0.43mlの無水トリフルオロメタンスルホン酸を滴下して加える。その後、該混合液を室温で1時間攪拌し、その有機層を水で洗浄して、硫酸マグネシウムにより乾燥する。次いで、エバポレーションにより溶媒を除去して、残渣をイソプロピルエーテルにより結晶化する。その結果、0.7gのメチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-トリフルオロメチルスルホニルアミノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセテートの結晶(融点:114-116℃)を得る。

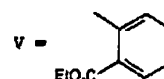
30

実施例136

2-[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-カルボエトキシピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシエタノール

構造式(XI): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH2CH2OH, V=

【化173】



上記実施例49と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

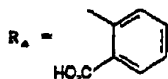
【0075】実施例137

71

2-[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシエタノール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, V=[化174]

【化174】



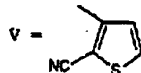
上記実施例37と同手順で作成する。生成物は融点168-170℃の結晶である。

## 実施例138

エチル2-[4-(2-シアノチエン-3-イル)ベンジル]-3-オキソヘキサノエート

構造式(V): R1=n-プロピル, R10=エチル, V=[化175]

【化175】



4-(2-シアノチエン-3-イル)ベンジルプロマイドを出発原料として上記実施例6と同手順で作成する。

4-(2-シアノチエン-3-イル)ベンジルプロマイドの作成方法

(A) 3-(4-メチルフェニル)チオフエン-2-カルボン酸

文献(FISSELMANN H., HABITCH H., Ger. Offen. 1,092,929 (1960); CA, 57,5894g)に基づいて作成した25gのエチル3-(4-メチルフェニル)チオフエン-2-カルボキシレートに580mlのエタノールおよび50mlの水の混液に溶かす。次いで、6.2gの水酸化ナトリウムの粒を加えて2時間還流し、反応液を水中に注いで濃塩酸により酸性にする。その後、析出した結晶をろ別し、乾燥して20.7gの3-(4-メチルフェニル)チオフエン-2-カルボン酸の結晶(融点:172℃)を得る。

(B) 3-(4-メチルフェニル)チオフエン-2-カルボキシアミド

上記プロセス(A)により作成した20.7gの3-(4-メチルフェニル)チオフエン-2-カルボン酸を10.4mlのチオニルクロライドとともに200mlの無水トルエンに溶かす。次いで、該混合液を3時間還流してから、エバポレーションにより溶媒を除去する。その後、そのオイル状の残渣を25℃で28%アンモニア水溶液に滴下して加える。さらに、4時間攪拌し、反応液をクロロホルムにより抽出し、該有機層を水で洗浄してから、硫酸マグネシウムにより乾燥する。次いで、エバポレーションにより溶媒を除去して18gの3-(4-メチルフェニル)チオフエン-2-カルボキシアミドの結晶(融点:128-130℃)を得る。

72

(C) 3-(4-メチルフェニル)チオフエン-2-カルボニトリル

上記プロセス(B)により作成した18gの3-(4-メチルフェニル)チオフエン-2-カルボキシアミドを36mlのオキシ塩化リンに溶かし、1時間還流する。次いで、該オキシ塩化リンを減圧下除去してから、残渣に水と酢酸エチルを加えて抽出をおこなう。そして、その有機層を乾燥し、炭炭上でろ過してから、ろ液をエバポレーションにより乾燥する。その結果、12gのオイル状の3-(4-メチルフェニル)チオフエン-2-カルボニトリルが得られ、そのまま次の反応段階に用いる。

(D) 4-(2-シアノチエン-3-イル)ベンジルプロマイド

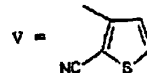
上記プロセス(C)により作成した12gの3-(4-メチルフェニル)チオフエン-2-カルボニトリルを100mlの四塩化炭素に溶かす。次いで、11.3gのN-プロモスクシンイミドと10mgのベンゾイルパーオキサイド(過酸化ベンゾイル)とを加える。その後、スクシンイミドの結晶が析出するまで還流する。次いで、析出した結晶をろ別し、溶媒を減圧下濃縮して16gのオイル状の4-(2-シアノチエン-3-イル)ベンジルプロマイドを得、そのまま次の反応段階に使用する。

## 【0076】実施例139

1-メチル-3-n-プロピル-4-[4-(2-シアノチエン-3-イル)ベンジル-5-ヒドロキシピラゾール

構造式(IX): R1=n-プロピル, R2=メチル, V=[化176]

【化176】



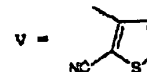
上記実施例7と同手順で作成する。生成物は融点110-115℃の結晶である。

## 実施例140

エチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-[4-(2-シアノチエン-3-イル)ベンジル]ピラゾール-5-イル]オキシアセテート

構造式(XI): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, V=[化177]

【化177】



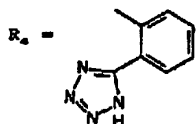
上記実施例14と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

## 実施例141

50 エチル[1-メチル-3-n-プロピル-4-[4-

73

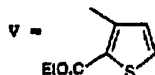
[2-(テトラゾール-5-イル)チエン-3-イル]ベンジル]ピラゾール-5-イル]オキシアセテート  
 構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R4=[化178], A=OR3  
 [化178]



上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点201℃の結晶である。

【0077】実施例142

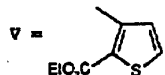
エチル2-[4-(2-カルボエトキシチエン-3-イル)-ベンジル]-3-オキソヘキサノエート  
 構造式(V): R1=n-プロピル, R10=エチル, V=[化179]  
 [化179]



4-(2-カルボエトキシチエン-3-イル)ベンジルプロマイドを出発原料として上記実施例と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。4-(2-カルボエトキシチエン-3-イル)ベンジルプロマイドの作成方法文献(FISSELMANN H., HABITCH H., Ger. Offen. 1,092,929 (1960); CA, 57,5894g)に基づいて作成した25gのエチル3-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-カルボキシレート43.4gを250mlの四塩化炭素に溶かす。次いで、33gのN-プロモスクシンイミドと10mgのベンゾイルパーオキサイドとを加え、該混合液を1時間還流する。その後、スクシンイミドの結晶をろ別し、溶媒を減圧下除去して56.6gの4-(2-カルボエトキシチエン-3-イル)ベンジルプロマイド(融点: 55℃)を得る。

実施例143

1-メチル-3-n-プロピル-4-[4-(2-カルボエトキシチエン-3-イル)ベンジル]-5-ヒドロキシピラゾール  
 構造式(IX): R1=n-プロピル, R2=メチル, V=[化180]  
 [化180]



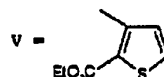
上記実施例7と同手順で作成する。生成物は融点130-132℃の結晶である。

【0078】実施例144

2-[1-メチル-3-n-プロピル-4-[4-(2-カルボエトキシチエン-3-イル)ベンジル]ピラゾ

74

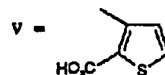
ール-5-イル]オキシエタノール  
 構造式(XI): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, V=[化181]  
 [化181]



上記実施例49と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例145

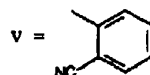
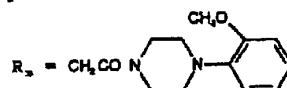
2-[1-メチル-3-n-プロピル-4-[4-(2-カルボキシチエン-3-イル)ベンジル]ピラゾール-5-イル]オキシエタノール  
 構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, V=[化182], A=OR3  
 [化182]



20 上記実施例37と同手順で作成する。生成物は融点118-120℃の結晶である。

【0079】実施例146

1-(2-メトキシフェニル)-4-[1-(2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセチルピペラジン  
 構造式(XI): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3, V=[化183]  
 [化183]



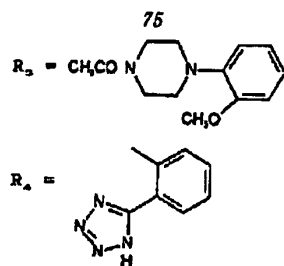
上記実施例64と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

【0080】実施例147

1-(2-メトキシフェニル)-4-[1-(2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシアセチルピペラジン  
 構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3, R4=[化184], A=OR3  
 [化184]

(39)

特開平4-234851



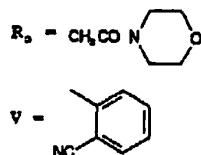
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点158-160℃の結晶である。

## 実施例148

N-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキサセチル  
 モルホリン

構造式(X1): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3, V=[化185]

[化185]



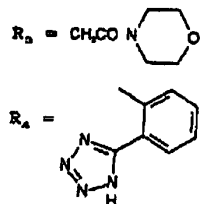
上記実施例46と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

## 実施例149

N-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキサセチル  
 モルホリン

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R3, R4=[化186], A=OR<sub>3</sub>

[化186]



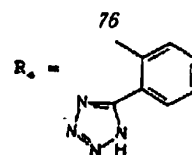
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点129-131℃の結晶である。

[0081] 実施例150

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-5-ヒドロキシ-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R4=[化187], A=OH

[化187]



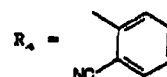
上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点210-211℃の結晶である。

## 実施例151

1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-プロモメチルピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R4=[化188], A=CH<sub>2</sub>Br

[化188]



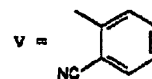
上記実施例109と同手順で作成する。実施例104において作成した1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-メトキシメチルピラゾールを出発原料とする。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

## 実施例152

1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-ヒドロキシメチルピラゾール

構造式(XII): R1=n-プロピル, R2=メチル, R'=H, V=[化189], q=1

[化189]



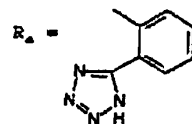
上記実施例111と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

[0082] 実施例153

1-メチル-3-n-プロピル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-5-ヒドロキシメチルピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R4=[化190], A=CH<sub>2</sub>OH

[化190]



上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点110-112℃の結晶である。

## 実施例154

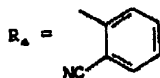
1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-ホルミルピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R4=

77

【化191】、A=CHO

【化191】



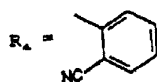
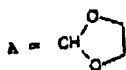
2. 3gの2-ニトロプロパンを、0.7gのナトリウムを40mlのメタノールに溶かして作成したナトリウムメチラートに溶かす。次いで、上記実施例151で作成した10gの1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-プロモメチルピラゾールを30mlのメタノールに溶かし、作成した溶液を上記溶液に滴下して加える。その後、該混合液を50℃で2時間攪拌してから、水を加えて酢酸エチルにより抽出をおこなう。この有機層をエバポレーションにより乾燥し、シリカゲルクロマトグラフにより4.3gのオイル状の1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-ホルミルピラゾールを得て、そのまま次の反応段階に使用する。

【0084】実施例155

1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-(ジオキサソ-2-イル)ピラゾール

構造式(I) : R1=n-ブチル、R2=メチル、R4、A=【化192】

【化192】



上記実施例154で作成した4.3gの1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-ホルミルピラゾールを50mlのトルエンに溶かす。次いで、該溶液に1gのエチレングリコールおよび10mgのパラトルエンスルホン酸を加える。この混合液を還流しながら、いわゆるディーンスターク(Dean-Stark)装置により3時間かけて水を除去する。続いて、該反応液に水を加えて酢酸エチルにより抽出をおこなう。さらに、該抽出液を硫酸マグネシウムにより乾燥してから、エバポレーションして4gのオイル状の1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-(ジオキサソ-2-イル)ピラゾールを得、そのまま次の反応段階に使用する。

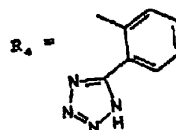
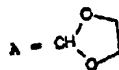
実施例156

1-メチル-3-n-ブチル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-(ジオキサソ-2-イル)ピラゾール

78

構造式(I) : R1=n-ブチル、R2=メチル、R4、A=【化193】

【化193】



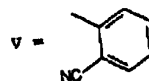
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点144-146℃の結晶である。

【0084】実施例157

2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-ブチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシエタノール

構造式(XI) : R1=n-ブチル、R2=CH2CF3、R3=CH2CH2OH、V=【化194】

【化194】

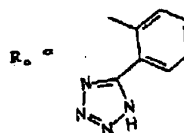


上記実施例49と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。実施例158

2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-ブチル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシエタノール

構造式(I) : R1=n-ブチル、R2=CH2CF3、R3=CH2CH2OH、R4=【化195】、A=OR3

【化195】



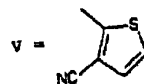
上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点107-110℃の結晶である。

【0085】実施例159

エチル3-オキソ-2-[4-(3-シアノチエン-2-イル)-ベンジル]ヘプタノエート

構造式(V) : R1=n-ブチル、R10=エチル、V=【化196】

【化196】



上記実施例1で作成した1.1gのエチル3-オキソヘプタノエートと、1.2gの4-(3-シアノチエン-



2-イル) ベンジルブロマイドと、0.6gのリチウム  
ブロマイドと、2.2mlのジイソプロピルエチルアミ  
ンとを15mlのテトラヒドロフランに加えて20時間  
還流してから、水およびエーテルを加えて抽出をおこな  
う。この有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、エバ  
ポレーションを行う。この際、過剰のエチル3-オキソ  
ヘプタノエートが除去され、1.5gのオイル状のエチ  
ル3-オキソ-2-[4-(3-シアノチエン-2-イル)  
-ベンジル]ヘプタノエートが得られ、そのまま次の  
反応段階に使用する。4-(3-シアノチエン-2-イル) ベンジル  
ブロマイドの作成方法

(A) 4'-メチル-4-クロロブチロフェノン

53mlのトルエンおよび70.5gの4-クロロブチ  
ロイルクロライドを100mlのメチレンクロライドに  
溶かし、該溶液を74gの塩化アルミニウムを200ml  
のメチレンクロライドに加えて成る懸濁液に温度10  
℃で加える。15分間そのまま放置し温度が上昇するま  
まにしておく。その後、該反応液を氷水に加える。次い  
で、有機層を取り出し、硫酸マグネシウムにより乾燥し  
てから、エバポレーションして96.9gのオイル状の  
4'-メチル-4-クロロブチロフェノンを得、そのま  
ま次の反応段階に使用する。

(B) α-クロロ-β-(2-クロロエチル) シンナ  
ムアルデヒド

0℃で130mlのオキシ塩化リンを130mlのジメ  
チルホルムアミドに徐々に加えて作成した溶液に、上記  
プロセス(A)で作成した117.5gの4'-メチル  
-4-クロロブチロフェノンの50mlのジメチルホル  
ムアミド溶液を滴下して加える。次いで、該混合液を室  
温で1時間、60℃で2時間さらに70℃で1時間攪拌  
する。その後、該混合液を氷中に注ぎ、エーテルを加え  
る。次いで、そのエーテル層を炭酸水素ナトリウムの飽  
和溶液で洗浄してから、硫酸マグネシウムにより乾燥  
し、さらにエバポレーションすることにより、133.  
8gのオイル状のα-クロロ-β-(2-クロロエチル)  
シンナムアルデヒドを得、そのまま次の反応段階に  
使用する。

【0087】(C) 2-(4-メチルフェニル)-  
4,5-ジヒドロチオフェン-3-カルボキシアルデヒ  
ド

上記プロセス(B)で作成した15.9gのα-クロロ  
-β-(2-クロロエチル)シンナムアルデヒドと22  
gの硫化ナトリウム水和物(NaS(9H<sub>2</sub>O))とを  
200mlのTHF(テトラヒドロフラン)に溶かす。  
さらに、該硫化ナトリウムが溶解し得るに足る十分な量  
の水を加えて、3時間還流する。その後、該反応液を冷  
却し、エーテルを加える。次いで、その有機層をデカン  
テーションにより取り出し、水で洗浄してから、硫酸マ  
グネシウム上で乾燥する。さらに、該溶液をエバポレー  
ションして、13.5gのオイル状の2-(4-メチル

フェニル)-4,5-ジヒドロチオフェン-3-カルボ  
キシアルデヒドを得、これを次の反応段階にそのまま使  
用する。

(D) 2-(4-メチルフェニル)-3-シアノ-  
4,5-ジヒドロチオフェン

上記プロセス(C)で作成した15gの2-(4-メチ  
ルフェニル)-4,5-ジヒドロチオフェン-3-カル  
ボキシアルデヒドと6.5gの塩酸ヒドロキシアミンと  
を40mlのエタノールおよび10mlの水との混液に  
加える。さらに、4.7gの炭酸ナトリウムを10ml  
の水に溶かして成る溶液を加える。次いで、該混合液を  
室温で30分攪拌し、その後、エーテルで抽出をおこな  
う。さらに、該エーテル層を水で洗浄してから、硫酸ナ  
トリウム上で乾燥する。その後、エバポレーションする  
ことにより15.2gのガム状の黄色残渣を得る。さら  
に、該残渣は13mlの無水酢酸に加えて穏やかに温め  
ると、茶色の液状物質になる。その後、この混液を1時  
間還流した後、氷中に注いで、メチレンクロライドによ  
り抽出をおこなう。さらに、該抽出液を炭酸水素ナトリ  
ウム水溶液により洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥す  
る。その後、エバポレーションにより溶媒を除去し、さ  
らに残渣をメチレンクロライドを溶出液とするシリカゲ  
ルクロマトグラフにより処理して、10gのオイル状の  
2-(4-メチルフェニル)-3-シアノ-4,5-ジ  
ヒドロチオフェンを得、そのまま次の反応段階に使用す  
る。

(E) 2-(4-メチルフェニル)-3-シアノチオ  
フェン

上記実施例(D)で作成した2-(4-メチルフェ  
ニル)-3-シアノ-4,5-ジヒドロチオフェンを20  
0mlの四塩化炭素に溶かし、該溶液を還流温度で加熱  
する。2時間後、11gの臭素を200mlの四塩化炭  
素に溶かして成る溶液を滴下して加える。その後、臭化  
水素の発生が止まるまで還流してから、エバポレーショ  
ンにより溶媒を除去する。次いで、残渣に200mlの  
無水テトラヒドロフランおよび28gのターシャリブチ  
ル化カリウムを加える。その後、該混合液を1時間還流  
した後、冷却する。さらに、水および塩化ナトリウムを  
加えて、エーテルにより抽出をおこなう。その後、その  
有機層をエバポレーションして、31.8gのオイル状  
の2-(4-メチルフェニル)-3-シアノチオフェン  
を得、そのまま次の反応段階に使用する。

【0087】(F) 4-(3-シアノチエン-2-イル)  
ベンジルブロマイド

上記プロセス(E)で作成した24.5gの2-(4-  
メチルフェニル)-3-シアノチオフェンを200ml  
の四塩化炭素に溶かし、21.9gのN-ブロモスクシ  
ンイミドと0.1gのベンゾイルパーオキサイドとを加  
える。次いで、該混合液を24時間還流する。その後、  
スクシンイミドの結晶をろ別してから、溶媒をエバポレ

81

ーションにより除去する。さらに、残渣にヘキサンおよび酢酸エチルの混液を加え、その溶液を冷凍庫中で24時間冷却する。その後、析出した結晶を単離することにより、14gの4-(3-シアノチエン-2-イル)ベンジルプロマイドの結晶(融点: 80℃)を得る。

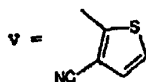
## 実施例160

1-メチル-3-n-ブチル-4-[4-(3-シアノチエン-2-イル)ベンジル-5-ヒドロキシピラゾール

構造式(I X): R1=n-ブチル, R2=メチル, V=

[化197]

[化197]



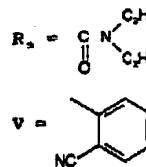
上記実施例159で作成した1.4gのエチル2-[4-(3-シアノチエン-2-イル)ベンジル]-3-オキソヘプタノエートを10mlのエタノールに溶かす。次いで、2.2mlのメチルヒロラジンを加え、この混合液を13時間還流する。その後、さらに水を加えてからエーテルおよび酢酸エチルで抽出をおこなう。この有機層をエバポレーションにより濃縮して得たオイル状の残渣をメチレンクロライド/メタノール(95/5)の溶出液によりシリカゲルクロマトグラフ処理して、0.8gの1-メチル-3-n-ブチル-4-[4-(3-シアノチエン-2-イル)ベンジル-5-ヒドロキシピラゾールの結晶(融点: 120℃を得る。

## 【0088】実施例161

1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)-メチル-5-(N,N-ジエチルカルバモイル)オキシピラゾール

構造式(I X): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, V=[化198]

[化198]



上記実施例52と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

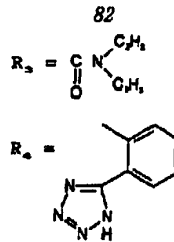
## 実施例162

1-メチル-3-n-プロピル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-5-(N,N-ジエチルカルバモイル)オキシピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, R4=[化199], A=OR3

[化199]

82



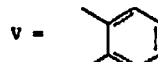
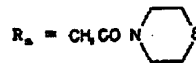
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点134-135℃の結晶である。

## 実施例163

N-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセチルチオモルホリン

構造式(X I): R1=n-プロピル, R2=CH2CF3, R3, V=[化200]

[化200]



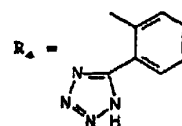
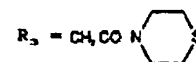
上記実施例46と同手順で作成する。N-(クロロアセチル)チオモルホリンを出発原料とする。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

## 【0089】実施例164

N-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシアセチルチオモルホリン

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=CH2CF3, R3, R4=[化201], A=OR3

[化201]



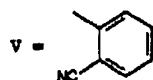
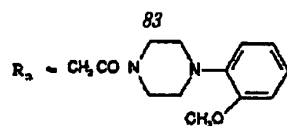
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点127-128℃の結晶である。

## 実施例165

1-(2-メトキシフェニル)-4-[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセチルピラジン

構造式(X I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, V=[化202]

50 [化202]



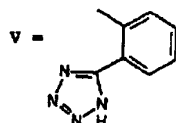
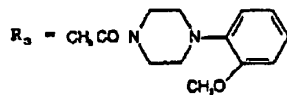
上記実施例64と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 実施例166

1-(2-メトキシフェニル)-4-[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシセチルピペラジン

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, V=[化203], A=OR3

[化203]



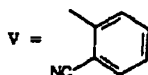
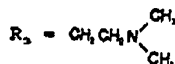
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点139-141℃の結晶である。

[0090] 実施例167

3-n-プロピル-1-メチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)-メチル-5-(2-ジメチルアミノエトキシ)ピラゾール

構造式(IX): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, V=[化204]

[化204]



上記実施例52と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。上記実施例68で作成した10gの3-n-プロピル-1-メチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-ヒドロキシピラゾールを100mlのブタン-2-オンに10gの炭酸ナトリウムおよび8.6gの塩酸N、N-ジメチル-2-クロロエチルアミン存在下溶解する。次いで、該混合液を20分還流し、減圧下濃縮して、水を加え、エーテルにより抽出をおこなう。このエーテル層を水で洗い、さらに乾燥してエバポレーション処理する。次いで、残渣をクロロホルム/メタノール(95/5)の溶液でシリカゲルクロマトグラフ処理

50

84

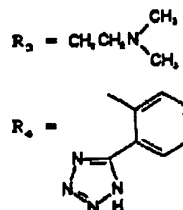
して4.6gのオイル状の3-n-プロピル-1-メチル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)-メチル-5-(2-ジメチルアミノエトキシ)ピラゾールを得、そのまま次の反応段階に用いる。

#### 実施例168

3-n-プロピル-1-メチル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]-メチル-5-(2-ジメチルアミノエトキシ)ピラゾール

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, R4=[化205], A=OR3

[化205]



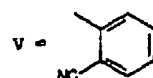
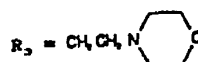
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点88-90℃の結晶である。

[0091] 実施例169

N-[2-[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシエチル]-モルホリン

構造式(XI): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, V=[化206]

[化206]



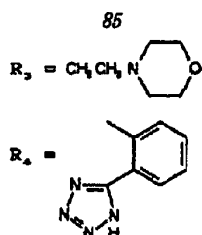
N-(2-クロロエチル)モルホリンを出発原料として上記実施例70と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 実施例170

N-[2-[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシエチル]-モルホリン

構造式(XI): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, R4=[化207], A=OR3

[化207]



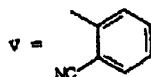
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点132-134℃の結晶である。

#### 実施例171

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-ブチル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-ヒドロキシメチルピラゾール

構造式(XII):  $R_1 = \text{n-ブチル}$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $V = [\text{化208}]$ ,  $q = 1$

【化208】



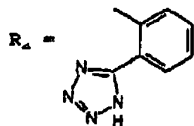
上記実施例109に従って作成した1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-ブチル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-プロモメチルピラゾールを出発原料として上記実施例70と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 【0092】実施例172

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-ブチル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-5-ヒドロキシメチルピラゾール

構造式(I):  $R_1 = \text{n-ブチル}$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $R_4 = [\text{化209}]$ ,  $A = \text{CH}_2\text{OH}$

【化209】



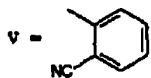
上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点114-117℃の結晶である。

#### 実施例173

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-ブチル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチル-5-メトキシメチルピラゾール

構造式(XII):  $R_1 = \text{n-ブチル}$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$ ,  $V = [\text{化210}]$ ,  $q = 1$

【化210】



上記実施例101と同手順で作成する。生成物はオイル

86

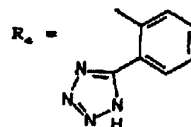
状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 実施例174

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-ブチル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-5-メトキシメチルピラゾール

構造式(I):  $R_1 = \text{n-ブチル}$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $R_4 = [\text{化211}]$ ,  $A = \text{CH}_2\text{OCH}_3$

【化211】



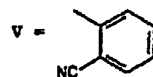
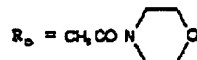
上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点177-178℃の結晶である。

#### 【0093】実施例175

N-[1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキサセチル-モルホリン

構造式(XI):  $R_1 = \text{n-ブチル}$ ,  $R_2 = \text{メチル}$ ,  $R_3 = V = [\text{化212}]$

【化212】



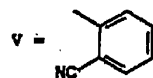
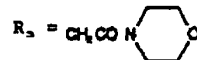
上記実施例46と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

#### 実施例176

N-[1-メチル-3-n-ブチル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキサセチル-モルホリン

構造式(XI):  $R_1 = \text{n-ブチル}$ ,  $R_2 = \text{メチル}$ ,  $R_3 = V = [\text{化213}]$

【化213】



上記実施例46と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

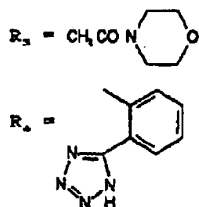
#### 実施例177

N-[1-メチル-3-n-ブチル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキサセチル-モルホリン

構造式(I):  $R_1 = \text{n-ブチル}$ ,  $R_2 = \text{メチル}$ ,  $R_3 =$

87

R4 = [化214]、A = OR3  
 [化214]



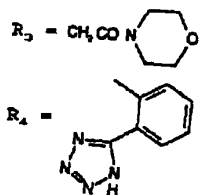
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点140-141℃の結晶である。

【0094】実施例178

N-[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-  
 (テトラゾール-5-イル) ピフェニル-4-イル) メ  
 チルピラゾール-5-イル] オキシアセチル-モルホ  
 リン

構造式(I) : R1=n-プロピル、R2=メチル、R  
 3、R4=[化215]、A=OR3

[化215]



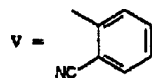
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点106-110℃の結晶である。

実施例179

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロ  
 ピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル) メ  
 チル-5-ヒドロキシメチルピラゾール

構造式(XII) : R1=n-プロピル、R2=CH2C  
 F3、R'=H、V=[化216]、q=1

[化216]



上記実施例109に従って作成した1-(2,2,2-  
 トリフルオロエチル)-3-n-プロピル-4-(2'-  
 シアノピフェニル-4-イル) メチル-5-プロモメ  
 チルピラゾールを出発原料として上記実施例111と同  
 手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのま  
 ま次の反応段階に使用する。

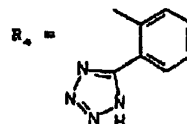
実施例180

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-n-プロ  
 ピル-4-(2'-(テトラゾール-5-イル) ピフ  
 エニル-4-イル) メチル-5-ヒドロキシメチルピラ  
 ザール

構造式(I) : R1=n-プロピル、R2=CH2CF3、

88

R4=[化217]、A=CH2OH  
 [化217]



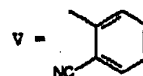
上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点110-112℃の結晶である。

【0095】実施例181

1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピ  
 フェニル-4-イル) メチル-5-ヒドロキシメチルピ  
 ラゾール

構造式(XII) : R1=n-プロピル、R2=メチル、  
 R'=H、V=[化218]、q=1

[化218]



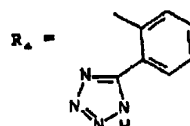
上記実施例111と同手順で作成する。生成物はオイル  
 状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

実施例182

1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-(テトラ  
 ザール-5-イル) ピフェニル-4-イル) メチル-5  
 -ヒドロキシメチルピラゾール

構造式(I) : R1=n-プロピル、R2=メチル、R4  
 =[化219]、A=CH2OH

[化219]



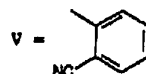
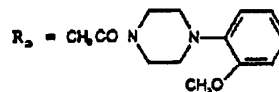
上記実施例71と同手順で作成する。生成物は融点136-139℃の結晶である。

実施例183

1-(2-メトキシフェニル)-4-[1-メチル-3-  
 n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)  
 メチルピラゾール-5-イル] オキシアセチルピベ  
 ラジン

構造式(XI) : R1=n-プロピル、R2=メチル、R  
 3、V=[化220]

[化220]



上記実施例64と同手順で作成する。生成物はオイル状  
 物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

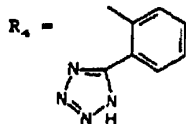
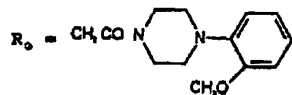
実施例184

89

1-(2-メトキシフェニル)-4-[1-メチル-3-n-ブチル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシアセチルピペラジン

構造式(I): R1=n-ブチル, R2=メチル, R3, R4=[化221], A=OR3

【化221】



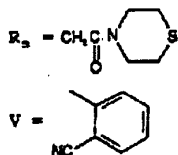
上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点153-154℃の結晶である。

【0096】実施例185

N-[1-メチル-3-n-プロピル-4-(2'-シアノピフェニル-4-イル)メチルピラゾール-5-イル]オキシアセチルチオモルホリン

構造式(X1): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, V=[化222]

【化222】



90

N-(クロロアセチル)チオモルホリンを出発原料として上記実施例46と同手順で作成する。生成物はオイル状物質であり、そのまま次の反応段階に使用する。

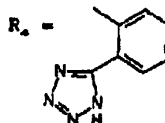
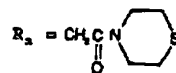
実施例186

N-[1-メチル-3-n-プロピル-4-[2'-(テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルピラゾール-5-イル]オキシアセチルチオモルホリン

構造式(I): R1=n-プロピル, R2=メチル, R3, R4=[化223], A=OR3

10

【化223】



上記実施例70と同手順で作成する。生成物は融点140-141℃の結晶である。

【表1】

(47)

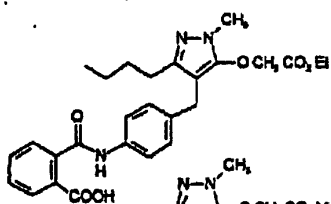
特開平4-234851

91

92

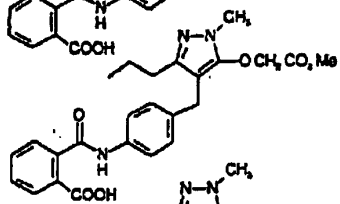
実施例 27

UP 221-1



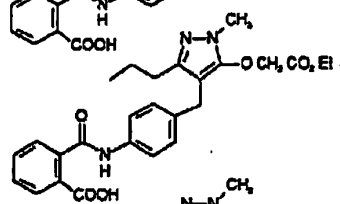
実施例 28

UP 221-6



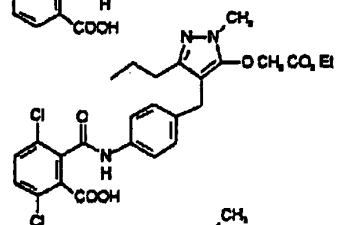
実施例 29

UP 221-11



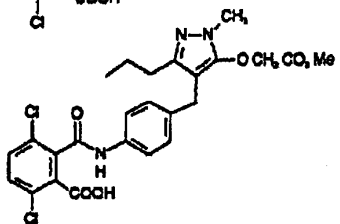
実施例 30

UP 221-13



実施例 31

UP 221-12



【表 2】

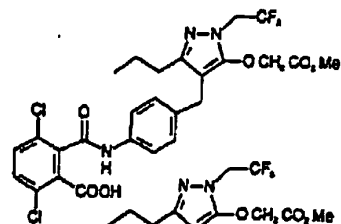
30

93

94

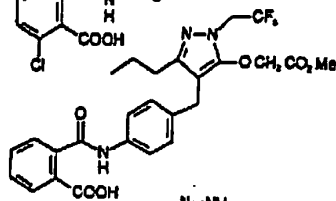
実施例 32

UP 221-7



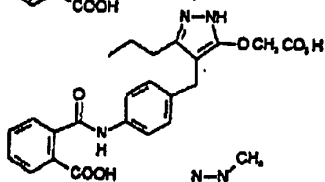
実施例 33

UP 221-4



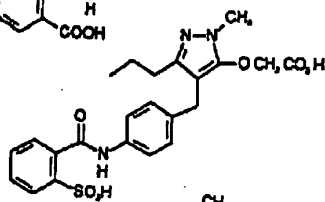
実施例 34

UP 221-16



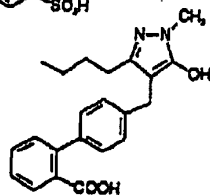
実施例 35

UP 221-14



実施例 36

UP 221-15



【表 3】



(49)

特開平4-234851

95

96

実施例 37

UP 221-17

実施例 40

UP 221-18

実施例 41

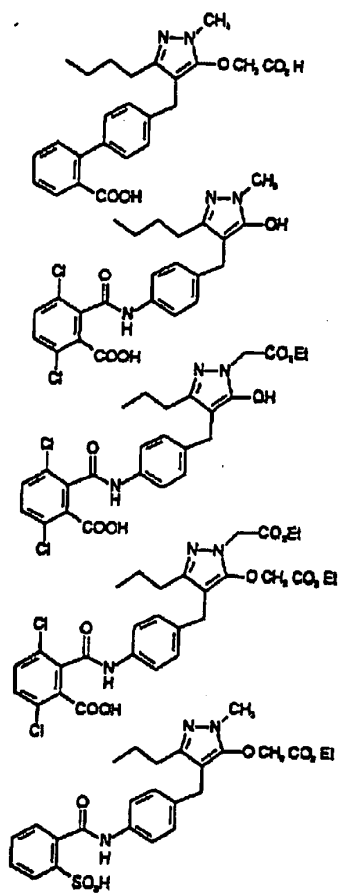
UP 221-19

実施例 44

UP 221-20

実施例 45

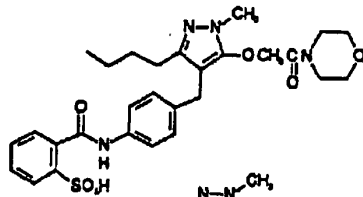
UP 221-21



30

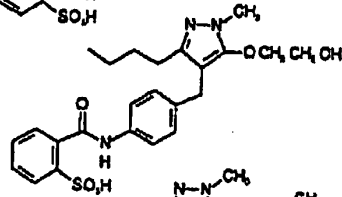
【表4】

実施例 48



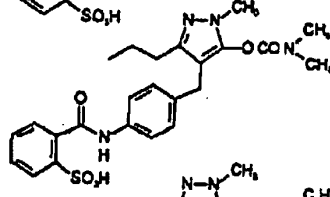
UP 221-22

実施例 51



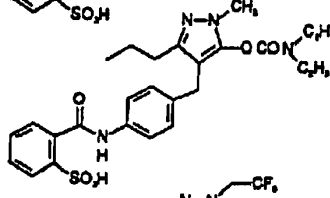
UP 221-23

実施例 54



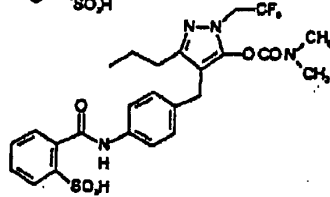
UP 221-27

実施例 57



UP 221-28

実施例 60

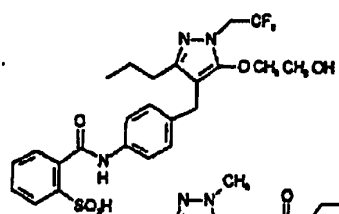


UP 221-30

【表 5】

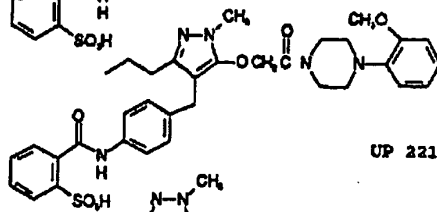
30

実施例 63



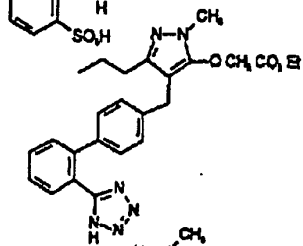
UP 221-32

実施例 66



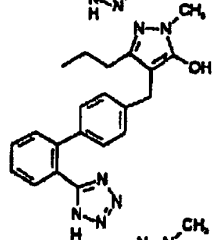
UP 221-33

実施例 70



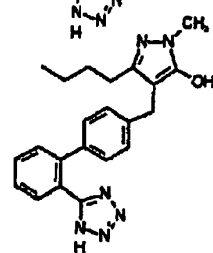
UP 221-34

実施例 71



UP 221-43

実施例 72



UP 221-59

【表6】

101	(52)	特開平4-234851	102
実施例74		UP 221-56	
実施例76		UP 221-57	
実施例78		UP 221-54	
実施例80		UP 221-55	

【表7】

30

(53)

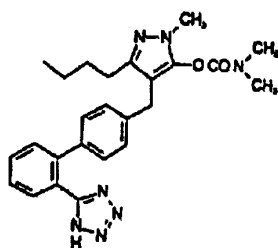
特開平4-234851

103

104

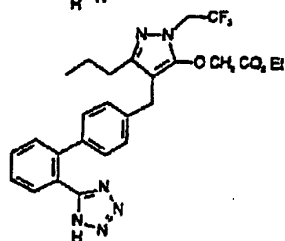
実施例82

UP 221-51



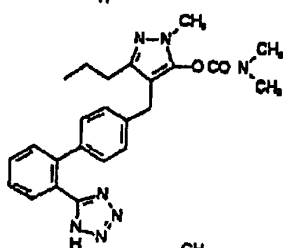
実施例84

UP 221-44



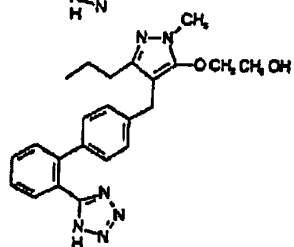
実施例86

UP 221-45



実施例88

UP 221-46



【表8】

(54)

特開平4-234851

105

106

実施例 90

UP 221-47

実施例 93

UP 221-50

実施例 107

UP 221-38

実施例 108

UP 221-36

実施例 115

UP 221-42

【表 9】

(55)

特開平4-234851

107

108

実施例116

UP 221-40

実施例117

UP 221-48

実施例118

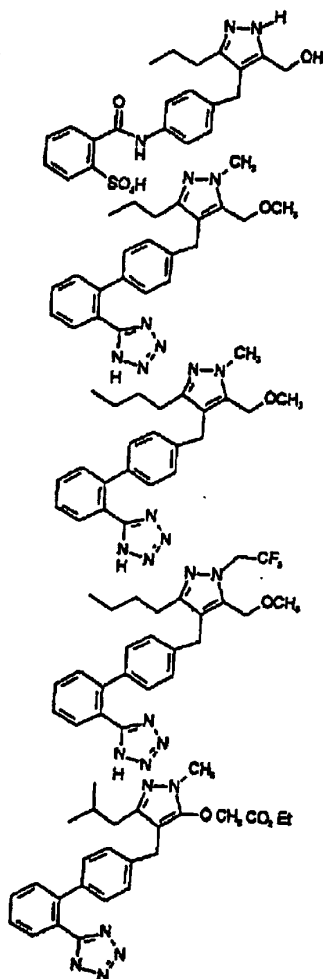
UP 221-52

実施例119

UP 221-53

実施例125

UP 221-58



【表10】

(56)

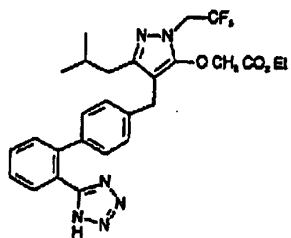
特開平4-234851

109

110

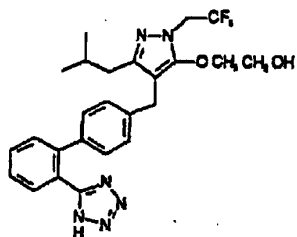
實施例127

UP 221-61



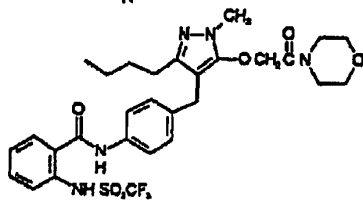
實施例129

UP 221-60



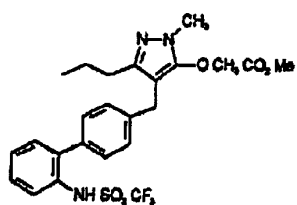
實施例130

UP 221-25



實施例135

UP 221-26



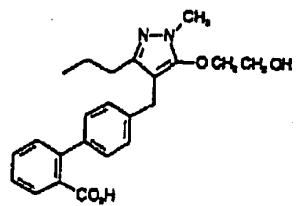
【表11】



111

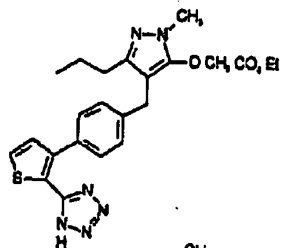
112

実施例137



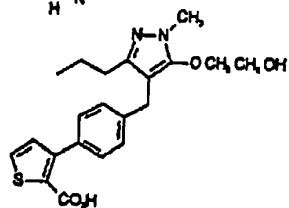
UP 221-29

実施例141



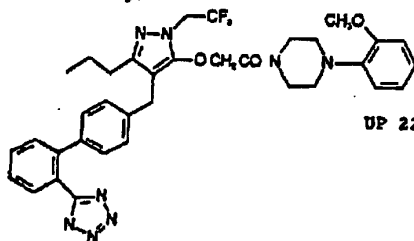
UP 221-35

実施例145



UP 221-39

実施例147



UP 221-62

【表12】



(59)

特開平4-234851

115

116

実施例159

UP 221-67

実施例162

UP 221-68

実施例164

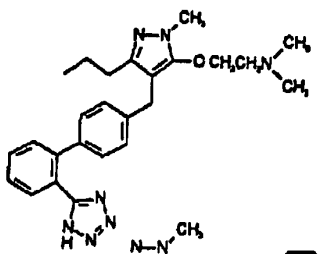
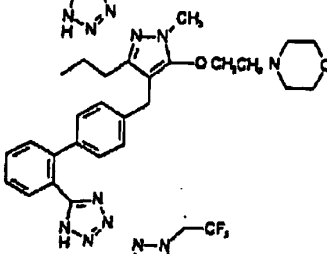
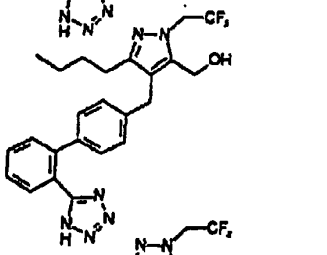
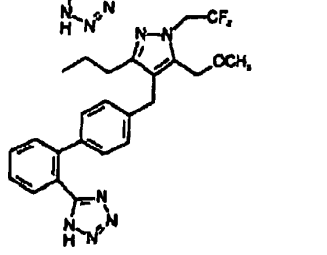
UP 221-69

実施例166

UP 221-70

【表14】

30

	(60)	特開平4-234851
117		118
实施例168		UP 221-71
实施例170		UP 221-72
实施例172		UP 221-73
实施例174		UP 221-74

【表15】

30

(61)

特開平4-234851

119

120

実施例 177

UP 221-76

実施例 178

UP 221-77

実施例 180

UP 221-78

実施例 182

UP 221-79

【表 16】

実施例 184

UP 221-80

実施例 186

UP 221-81

【0097】 【薬理作用】

50 1. 評価方法

上記実施例の生成物のアンギオテンシンⅡ受容体への親和性をねずみの副腎性アンギオテンシンⅡ受容体に特異的に結合する放射性リガンド（配位子）の置換法によって評価した。

## 2. 評価手順

1単位濃度のアンギオテンシンⅡ受容体アンタゴニスト [125I]-SⅡAⅡ (Sar1, Tyr4, Ile8-アンギオテンシンⅡ) および2単位濃度の競争剤 (10<sup>-5</sup>M、10<sup>-7</sup>M) の存在下、ねずみの副腎ホモジ\*

\*エネートの試料を25℃で60分培養する。次いで、バッファを添加して反応を終了させ、グラスペーパーによる過処理をすみやかにおこなう。この場合、非特異的結合はアンギオテンシンⅡの存在により決定される。

## 3. 評価結果

以上の評価結果を上記副腎アンギオテンシンⅡ受容体に特異的に結合する放射性配位子の置換率として次表 [表17] にまとめた。

[表17]

実施例の生成物	ラベルされた配位子の置換率(%)	
	1E-5 M	1E-7 M
27	92	39
28	82	34
29	80	40
30	96	63
31	93	60
32	96	52
33	94	26
35	85	48
36	62	10
37	58	9
40	83	0
41	85	2
44	96	9
45	92	60
48	80	58
51	83	60
54	77	62
57	80	60
60	84	49
63	91	64
66	92	63
70	87	49
71	58	24
74	66	58
78	73	58
80	69	48
82	71	47
84	65	51
86	58	41
88	60	38
90	64	40
92	75	70
107	83	62
108	86	19
115	80	57
116	82	12
117	61	35
118	67	35
119	70	54
130	74	33
135	65	34
137	63	5
141	64	9
145	53	0

## 毒性試験

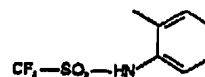
上記実施例の生成物は経口投与試験において優れた耐容性を有することがわかった。たとえば、ねずみの場合に、その50%致死量は300mg/kgより大きいことがわかった。

[0098]

【発明の効果】したがって、上記の本発明による実施例の生成物はアンギオテンシンⅡ受容体に対してすぐれた親和性を有しており、そのため、該生成物はアンギオテンシンⅡの関与する種々の病状、とりわけ、高血圧

および心不全の治療に効果的である。なお、その1日当たりの使用量は経口投与の場合で1乃至400mgであり、また、その投与回数は1日当たり1回あるいはそれ以上であることが好ましい。

[化73]

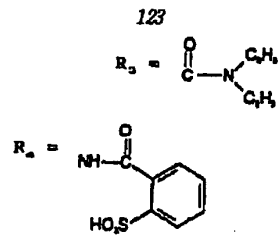


[化110]

(63)

特開平4-234851

124



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 409/10

8829-4C

409/14

8829-4C

(72)発明者 シヤン-マリー テューロン

フランス国 78170 ラ セル サン ク

ルー アヴェニュー ギベール 13